

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

ADS

(11)Publication number : 2001-233767
(43)Date of publication of application : 28.08.2001

(51)Int.CI.

A61K 31/341
A61K 31/381
A61K 31/40
A61K 31/41
A61K 31/415
A61K 31/4155
A61K 31/4192
A61K 31/42
A61K 31/421
A61K 31/422
A61K 31/4245
A61K 31/425
A61K 31/426
A61K 31/427
A61K 31/433
A61K 31/4436
A61K 31/4439
A61K 31/506
A61K 31/5375
A61P 3/06
A61P 9/10
A61P 43/00
// C07D207/32
C07D207/34
C07D207/50
C07D231/12
C07D231/14
C07D249/06
C07D257/04
C07D261/08
C07D263/32
C07D271/06
C07D271/10
C07D277/22
C07D277/24
C07D285/06
C07D285/08
C07D285/10
C07D285/135
C07D307/36
C07D307/38
C07D307/42
C07D307/68
C07D333/06
C07D333/12
C07D333/16
C07D333/18
C07D401/04
C07D401/14
C07D403/04
C07D405/04
C07D405/14
C07D407/04
C07D409/04
C07D409/14
C07D413/04

C07D413/06
C07D413/14
C07D417/04
C07D417/10
C07D417/14

(21)Application number : 2000-048509
(22)Date of filing : 25.02.2000

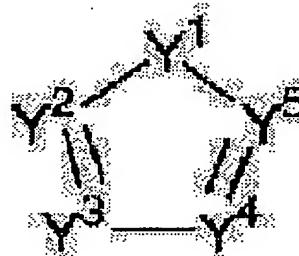
(71)Applicant : SHIONOGI & CO LTD
(72)Inventor : ISHIZUKA NATSUKI
NAGATA KIYOSHI
YAMAMORI TERUO
SAKAI KATSUNORI

(54) APO AI EXPRESSION STHENIC AGENT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide excellent apo AI expression sthenic agents since substances capable of activating apo AI are conceived to lead to the creation of entirely new medicaments for blood lipid abnormalities, arteriosclerotic disorders and other various diseases involving HDL.

SOLUTION: The apo AI expression sthenic agents include compounds each shown by the formula (I) (wherein, Y1 is O, S or NR1; Y2, Y3, Y4 and Y5 are CR2 or N, CR3 or N, CR4 or N, and CR5 or N, respectively; R1 is A1, Z-A2, H, a lower alkyl of the like; R2, R3, R4 and R5 are each A1, Z-A2, H, a halogen or the like; at least one arbitrarily selected from Y1, Y2, Y3, Y4 and Y5 has A1, either one of them has Z-A2; Z is a single bond, CR6=CR7 or the like; R6 and R7 are each H or a lower alkyl; and A1 and A2 are each an aryl, heterocyclic group or the like), prodrugs thereof, pharmaceutically acceptable salts thereof and solvates thereof.



(1)

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号
特開2001-233767
(P2001-233767A)

(43) 公開日 平成13年8月28日(2001.8.28)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	マーク ⁸ (参考)
A 61 K	31/341	A 61 K	4 C 0 2 3
	31/381		4 C 0 3 3
	31/40		4 C 0 3 6
	31/41		4 C 0 3 7
	31/415		4 C 0 5 6

審査請求 未請求 請求項の数 8 OL (全 49 頁) 最終頁に統ぐ

(21)出願番号	特願2000-48509(P2000-48509)	(71)出願人	000001926 塩野義製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
(22)出願日	平成12年2月25日(2000.2.25)	(72)発明者	石塚 夏樹 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内
		(72)発明者	永田 消 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内
		(74)代理人	100108970 弁理士 山内 秀晃 (外1名)

最終頁に統く

(54) 【発明の名称】 アポA-I 発現亢進剤

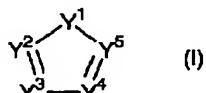
(57)【要約】

【課題】優れたアポAⅠ発現亢進剤を提供すること。

【解決手段】式(I)：

【化1】

これらの溶媒和物を含有するアボA I発現亢進剤。

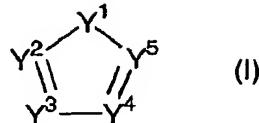


(式中、 Y^1 はO、S または NR^1 であり、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 はそれぞれ CR^2 または N 、 CR^3 または N 、 CR^4 または N 、 CR^5 または N であり、 R^1 は A^1 、 $-Z-A^2$ 、水素または低級アルキル等であり、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は A^1 、 $-Z-A^2$ 、水素またはハロゲン等であり、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 および Y^5 から任意に選ばれる少なくとも 1 つが A^1 を有し、いずれか 1 つが $-Z-A^2$ を有し、 $-Z-$ は単結合、 $-CR^6 = CR^7 -$ 等であり、 R^6 および R^7 は水素または低級アルキルであり、 A^1 および A^2 はアリールまたはヘテロ環式基等である) で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはその他の化合物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】式(1)：

【化1】



(式中、Y¹はO、SまたはNR¹であり、Y²はCR²またはNであり、Y³はCR³またはNであり、Y⁴はCR⁴またはNであり、Y⁵はCR⁵またはNであり、R¹はA¹；-Z-A²；水素；置換基を有していてもよい低級アルキル；置換基を有していてもよいアシル；置換基を有していてもよいアミノ；置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル；または置換基を有していてもよいカルバモイルであり、R²、R³、R⁴およびR⁵はそれぞれ独立してA¹；-Z-A²；水素；ハロゲン；ヒドロキシ；置換基を有していてもよい低級アルキル；置換基を有していてもよいアミノ；メルカブト；置換基を有していてもよい低級アルキルチオ；カルボキシ；置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル；または置換基を有していてもよいカルバモイルであり、Y¹、Y²、Y³、Y⁴およびY⁵から任意に選ばれる少なくとも1つがA¹を有し、いずれか1つが-Z-A²を有し、-Z-は単結合、-CR⁶=CR⁷-または-N-であり、R⁶およびR⁷は各々独立して水素または低級アルキルであり、A¹およびA²は各々独立して置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいヘテロ環式基である)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するアボA I 発現亢進剤。

【請求項2】Y¹、Y²、Y³、Y⁴およびY⁵からなる5員環が、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 2, 5-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 2, 5-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、ピラゾール、テトラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピロール、フランまたはチオフェンである、請求項1記載のアボA I 発現亢進剤。

【請求項3】Y¹、Y²、Y³、Y⁴およびY⁵からなる5員環が、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、ピラゾール、テトラゾール

ール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、フランまたはチオフェンである、請求項2記載のアボA I 発現亢進剤。

【請求項4】A¹およびA²がそれぞれ独立してそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル、ビリジル、ピラジニル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ベンゾフリルまたはインドリルである、請求項1～3のいずれかに記載のアボA I 発現亢進剤。

10 【請求項5】A¹およびA²がそれぞれ独立してハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、フェニル、スチリルもしくはヘテロアリールで置換されていてもよいフェニル；低級アルキルで置換されていてもよいチアゾリル；低級アルキルで置換されていてもよいピラゾリル；非置換ビリジル；非置換インドリル；非置換ベンゾフリル；非置換チエニル；または非置換フリルである、請求項4記載のアボA I 発現亢進剤。

【請求項6】Zが単結合である、請求項1～5のいずれかに記載のアボA I 発現亢進剤。

20 【請求項7】Y¹はO、SまたはNR¹であり、R¹は置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいアミノであり、Y²、Y³、Y⁴およびY⁵のうち1個または2個が各々独立してCA¹であり、1個がCA²であり、それ以外は各々独立してCHまたはNである、請求項1～6のいずれかに記載のアボA I 発現亢進剤。

【請求項8】血中脂質異常または動脈硬化性疾患の予防剤および/または治療剤である、請求項1～7のいずれかに記載のアボA I 発現亢進剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はアボA I 発現亢進剤に関する。

【0002】

【従来の技術】重篤な心疾患などの原因となる動脈硬化症の主要な成因としてコレステロールの関与は広く知られている。特に低比重リボタンパク(LDL)の血中濃度が増加する高LDL血症は、冠動脈疾患(CHD: coronary heart diseases)の明らかな危険因子とされ、

40 スタチン類を用いて血漿中のLDLコレステロール(LDL-C)値を下げるLDL-C低下療法は、高コレステロール血症患者におけるCHDの発症および病状や生存率の改善などに著明な臨床効果をあげている。しかし、CHD患者の約40%はLDL-C値が正常であり、これらの患者にはLDL-C低下療法は必ずしも有効ではない。一方LDL-C値が正常な患者の半数は高比重リボタンパク(HDL)コレステロール(HDL-C)値が低いといわれている。欧米の疫学的調査、例えばフラミンガムスタディやMRFIT(Multiple Risk Factor

ctor Intervention Trial)では、HDL-Cが低いほど冠動脈疾患の発生率が高いことが報告されている。また別の報告からは総コレステロールやトリグリセライドが正常でHDL-Cのみが低値を示す場合も動脈硬化のリスクが高くなることがわかっている。すなわち低HDL-C血症(35~40mg/dl以下)は独立したCHDの危険因子であり、冠動脈疾患の合併率が急速に増大するとされている。

【0003】HDLは、細胞中の過剰なコレステロールを肝臓に回収し、生体のコレステロール値を正常に維持するための生体機構として知られるコレステロール逆輸送系で重要な役割を果たしている。HDLなどのリボタンパクは一般に脂質とアボタンパクと呼ばれるタンパク成分から構成されており、HDLではアボリボタンパクAI(以下アボAIと略す)と呼ばれるアボタンパクが主要な構成成分となっている。遊離したアボAIは細胞の特異的部位に結合し、細胞から過剰なコレステロール(FC)とリン脂質を引き出して結合し、pre β -HDLと呼ばれるリボタンパクとなる。pre β -HDL内部に多量に取り込まれたFCはレシチン:コレステロールアシルトランスフェラーゼ(LCAT)によりコレステリルエステル(CE)に変換されるとともに粒子サイズが増大し球状のHDL(HDL₂)へと成熟する。成熟HDLは比重によって種々の亜分画が存在するが、これらの粒子はさらに集まりHDL₂にかわる。引き続き血中に存在するコレステリルエステル輸送タンパク(CETP)の作用を受け、CEはVLDLやLDLなどへと転送される。CEを取り込んだこれらリボタンパクは最終的に受容体を介して肝臓に取り込まれる。この過程でアボAIは再生され、再び末梢細胞との相互作用によってコレステロールの引き抜きとpre β -HDLの再生が繰り返される。

【0004】HDLはコレステロール逆輸送系において中心的役割を果たしており、HDLが動脈硬化の防御因子の一つであることは現在広く認識されている。すなわちHDL機能を増強させる医薬品は動脈硬化性疾患治療薬として臨床上極めて重要な役割を担うことが予想され、血漿中のHDLレベルを上げる物質の探索研究は様々な角度から進められている。その中でも最も効果的と思われる方法の一つは、HDLの主要な構成成分である血中アボAI濃度を増加させる方法である。HDLの増加は必ずしもアボAIの増加を意味するものではないが、アボAIの増加はHDL機能増強に直接的に寄与するであろうことは、コレステロール逆輸送系におけるアボAIの役割を見ても明らかである。事実アボAIの肝臓でのmRNAレベルと血中アボAIタンパク質およびHDLレベルと直接の相関があることが明らかにされている。従ってアボAI遺伝子発現を亢進させることで、血中アボAI濃度を上昇させることができれば、結果的にHDL機能を向上させ、コレステロール逆輸送系の活

性化につながると考えられる。事実アボAIトランスジェニックマウスやアボAIを投与したウサギ病態モデルでは抗動脈硬化作用が示されている。これらのことから、アボAIを活性化させる物質は血中脂質異常、動脈硬化性疾患、その他HDLが関与する様々な疾患に対する全く新規な医薬の創製につながると考えられる。

【0005】HDL上昇効果を有する化合物がWO97/19931、WO97/19932、US5599829、EP796874等に、アボAIの増加作用を有する化合物が特開平5-221959、特開平8-291094、WO97/09048等に記載されているが、いずれも本発明に係る化合物とは構造が異なる。

【0006】

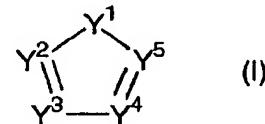
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、優れたアボAI発現亢進剤を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明は、

1) 式(I) :

【化2】



(式中、Y¹はO、SまたはNR¹であり、Y²はCR²またはNであり、Y³はCR³またはNであり、Y⁴はCR⁴またはNであり、Y⁵はCR⁵またはNであり、R¹はA¹; -Z-A²; 水素; 置換基を有していてよい低級アルキル; 置換基を有していてよいアシル; 置換基を有していてよいアミノ; 置換基を有していてよい低級アルコキシカルボニル; または置換基を有していてよいカルバモイルであり、R²、R³、R⁴およびR⁵はそれぞれ独立してA¹; -Z-A²; 水素; ハロゲン; ヒドロキシ; 置換基を有していてよい低級アルキル; 置換基を有していてよい低級アルコキシ; ニトロ; 置換基を有していてよいアシル; 置換基を有していてよいアミノ; メルカブト; 置換基を有していてよい低級アルキルチオ; カルボキシ; 置換基を有していてよい低級アルコキシカルボニル; または置換基を有していてよいカルバモイルであり、Y¹、Y²、Y³、Y⁴およびY⁵から任意に選ばれる少なくとも1つがA¹を有し、いずれか1つが-Z-A²を有し、-Z-は単結合、-CR⁶=CR⁷-または-N-であり、R⁶およびR⁷は各々独立して水素または低級アルキルであり、A¹およびA²は各々独立して置換基を有していてよいシクロアルキル、置換基を有していてよいアリールまたは置換基を有していてよいヘテロ環式基である)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製葉上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するアボAI発現亢進剤。

〔0008〕2) Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 および Y^5 からなる5員環が、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 2, 5-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 2, 5-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、ピラゾール、テトラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピロール、フランまたはチオフェンである、1) 記載のアボA I 発現亢進剤、

3) Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 および Y^5 からなる 5 員環が、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、ピラゾール、テトラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、フランまたはチオフェンである、2) 記載のアボA I 発現亢進剤、

〔0009〕4) A^1 がおよび A^2 がそれぞれ独立してそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル、ピリジル、ピラジニル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ベンゾフリルまたはインドリルである、1)～3) のいずれかに記載のアボA I 発現亢進剤、

5) A¹ および A² がそれぞれ独立してハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、フェニル、スチリルもしくはヘテロアリールで置換されていてもよいフェニル；低級アルキルで置換されていてもよいチアゾリル；低級アルキルで置換されていてもよいピラゾリル；非置換ピリジル；非置換インドリル；非置換ベンゾフリル；非置換チエニル；または非置換フリルである、4) 記載のアボA¹ 発現亢進剤、

6) Zが単結合である、1)～5)のいずれかに記載のアボAⅠ発現亢進剤。

【0010】7) Y^1 はO、SまたはNR¹であり、R¹は置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいアミノであり、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 および Y^5 のうち1個または2個が各々独立してCA¹であり、1個がCA²であり、それ以外は各々独立してCHまたはNである、1)～6)のいずれかに記載のアボA I発現亢進剤。

8) 血中脂質異常または動脈硬化性疾患の予防剤および／または治療剤である、1)～7)のいずれかに記載のアボA I 発現亢進剤を提供する。

〔0011〕さらに、上記化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、アボA I 発現を亢進させる方法並びに血中脂質異常、動脈硬化性疾患または冠動脈疾患の治療方法および／または予防方法を提供する。別の態

様として、アポAⅠ発現を亢進させるための医薬または血中脂質異常、動脈硬化性疾患または冠動脈疾患の治療および／または予防のための医薬を製造するための、上記化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用を提供する。

【0012】本発明に係る化合物において、2以上のA¹が存在する場合にはそれらは各々同一であってもよく、異なっていてもよい。本明細書中、「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。「低

10 級アルキル」とは、炭素数1～6、好ましくは炭素数1～3の直鎖および分枝状のアルキルを包含し、例えばメチル、エチル、n-プロビル、イソプロビル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、ヘキシリおよびイソヘキシリ等が挙げられる。「置換基を有していてもよい低級アルキル」とは、任意の位置が1以上の置換基で置換されていてもよい低級アルキルを包含し、その置換基としてはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アリール、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、

20 低級アルコキシカルボニル、アミノ、低級アルキルアミノ、ニトロおよびヘテロアリール等が挙げられる。「低級アルコキシ」、「低級アルキルチオ」および「低級アルキルアミノ」のアルキル部分は上記「低級アルキル」と同様である。「置換基を有していてもよい低級アルコキシ」、「置換基を有していてもよい低級アルキルチオ」の置換基は上記「置換基を有していてもよい低級アルキル」の置換基と同様である。

【0013】「低級アルキレンジオキシ」とは、具体的にはメチレンジオキシおよびエチレンジオキシ等を包含する、「低級アルコキカルボニル」の低級アルキル部

40 う。置換基を有していないものでは、上記「低級アルキル」と同様であり、「置換基を有していないもの」の置換基は上記「置換基を有していないもの」の置換基と同様である。「アシル」とはアロイルおよび炭素数1～7の脂肪族アシルを包含する。ここで「アロイル」とは、アリールまたはヘテロアリールにカルボニル基が結合した基を意味する。具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ビバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイルおよびベンゾイル等が例示され、好ましくはアセチルまたはベンゾイルである。

〔0014〕「置換基を有していてもよいアシル」の置換基としては上記「置換基を有していてもよい低級アルキル」の置換基と同様のものが挙げられ、アロイルは低級アルキルで置換されていてもよい。アシルの1以上の任意の位置がこれらの置換基で置換されていてもよい。

「アシルオキシ」のアシル部分は上記「アシル」と同様である。「置換基を有していてもよいアミノ」とは非置換、モノ置換またはジ置換のアミノを包含し、その置換

基として上記「置換基を有していてもよい低級アルキル」の置換基および低級アルキル等が挙げられる。好ましくは非置換アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、ベンジルアミノまたはアシルアミノである。「置換基を有していてもよいカルバモイル」の置換基は上記「置換基を有していてもよい低級アルキル」の置換基と同様である。好ましくは非置換カルバモイルまたはジ低級アルキルカルバモイルである。

【0015】「シクロアルキル」とは、炭素数3~10、好ましくは炭素数3~6の脂環式炭素環式基を包含し、具体的にはシクロプロビル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニルおよびシクロデシル等を包含する。「置換基を有していてもよいシクロアルキル」の置換基は上記「置換基を有していてもよい低級アルキル」の置換基と同様である。

【0016】「アリール」とは、例えはフェニル、ナフチル、インダニル、インデニルおよびアントリル等を包含する。好ましくはフェニルまたはナフチルであり、最も好ましくはフェニルである。「ヘテロアリール」とは、N、SおよびOから任意に選択されるヘテロ原子を環内に1以上包含している単環および2環の芳香族複素環式基を包含する。具体的にはピロリ、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジル、ピリミジル、ピラジニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラブチル、イソキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、フリルおよびチエニル等の単環の基およびインドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、シンノリニル、フタラジニル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、キナゾリニル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、ブリニル、ブテリジニル、ナフチリジニルおよびピラジノピリダジニル等の2環の基を包含する。好ましくはピロリ、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、トリアゾリル、テトラブチル、イソキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、フリル、チエニル、インドリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾフリルまたはベンゾチエニルである。

【0017】「ヘテロ環式基」とは、上記「ヘテロアリール」およびN、SおよびOから任意に選択されるヘテロ原子を環内に1以上包含している単環および2環の非芳香族環式基を包含する。「非芳香族ヘテロ環式基」の具体例としては、ジオキサン、ジオキサジニル、ジオ

キソラニル、ジオキソリル、ジチアジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、モルホリル、モルホリノ、オキサジニル、オキサジアジル、フラザリル、オキサチアニル、オキサチアジニル、オキサチオラニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、ビペラジニル、ビペリジニル、ビラニル、ビラゾリジニル、ビラゾリニル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラニル、チアジアゾリジニル、チアニル、チアジニル、チアジアジニル、チイラニルおよびチオラニル等の単環の基およびクロマニル、2H-クロメニル、クマリニル、クマラノニル、1,3-ジオキサンダニル、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロキノリル、ジヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、6,7-ジヒドロ-5H-[1]ビリミジニル、ベンゾチアジニル、テトラヒドロキノキサリル、シクロベンテノピリジニル、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドリル、4-オキソクロメニル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジニルおよびピロリジニル等の2環の基を包含する。

【0018】A¹ およびA² における「置換基を有していてもよいアリール」および「置換基を有していてもよいヘテロ環式基」の置換基としては、ハロゲン；ヒドロキシ；ハロゲン、ヒドロキシもしくは低級アルコキシで置換されていてもよい低級アルキル；ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシもしくは低級アルコキシカルボニルで置換されていてもよい低級アルコキシ；ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニルもしくはフェニルで置換されていてもよい低級アルケニル；ハロゲンもしくはヒドロキシで置換されていてもよい低級アルケニルオキシ；メルカブト；低級アルキルチオ；ハロゲン、ヒドロキシもしくは低級アルキルで置換されていてもよいシクロアルキル；低級アルキルで置換されていてもよいアシル；アシルオキシ；カルボキシ；低級アルコキシカルボニル；低級アルケニルオキシカルボニル；低級アルキルまたはアシルで置換されていてもよいアミノ；ヒドラジノ；低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル；低級アルキルスルホニル；ニトロ；シアノ；ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルもしくは低級アルコキシで置換されていてもよいアリール；ヘテロ環式基；ハロゲン、ヒドロキシもしくは低級アルキルで置換されていてもよいフェノキシ；単環のヘテロアリールオキシ；ハロゲン、ヒドロキシもしくは低級アルキルで置換されていてもよいフェニルアミノ；オキソ；および低級アルキレンジオキシ等が挙げられ、1以上の任意の位置がこれらの置換基で置換されていてもよい。

【0019】本発明に係る化合物には、各々の化合物に生成可能な、製薬上許容される塩が包含される。「製薬上許容される塩」としては、例えは塩酸、硫酸、硝酸またはリン酸等の無機酸の塩；バラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸またはクエン酸等の有機酸の塩；アンモニウム、トリメチルアンモニウムまたはト

リエチルアンモニウム等の有機塩基の塩；ナトリウムまたはカリウム等のアルカリ金属の塩；ヨウ化メチル、ヨウ化エチル等のハロゲン化アルキルとの四級塩；およびカルシウムまたはマグネシウム等のアルカリ土類金属の塩等を挙げることができる。本発明に係る化合物は適当な有機溶媒および／または水と配位して溶媒和物を形成していくてもよい。例えば水和物等が挙げられる。

【0020】また、本発明に係る化合物はそのプロドラッグを包含する。プロドラッグとは、化学的または代謝的に分解できる基を有する本発明に係る化合物の誘導体であり、生体内での代謝過程で本発明に係る化合物に変換されることで薬理作用を発現する化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えばDesign of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985に記載されている。例えば、本発明に係る化合物がカルボキシを有する場合は、カルボキシと適当なアルコールを縮合させることによって製造されるエステル誘導体【例えばCOOR^A（R^Aは例えばそれぞれ置換基を有してもよい低級アルキル、低級アルケニルまたはアリール（ここで置換基とはヒドロキシ、アシルオキシ、カルボキシ、スルホン酸、アミノ、低級アルキルアミノ等）等】またはカルボキシと適当なアミンを反応させることによって製造されるアミド誘導体【例えばCONR^BR^C（R^Bは例えば水素、低級アルキル等、R^Cは例えば水素、低級アルキル、アミノ、ヒドロキシ等）等】のようなプロドラッグが例示される。例えば、本発明に係る化合物がヒドロキシを有する場合は、ヒドロキシと適当なアシルハライドまたは適当な酸無水物とを反応させることにより製造されるアシルオキシ誘導体【例えば-OCOR^A（R^Aは前記と同義）等】のようなプロドラッグが例示される。例えば、本発明に係る化合物がアミノを有する場合は、アミノを有する化合物と適当な酸ハロゲン化物または適当な混合酸無水物とを反応させることにより製造されるアミド誘導体【例えばNHCOR^A、NHCOR^A（R^Aは前記と同義）等】のようなプロドラッグが例示される。

【0021】本発明に係る化合物（I）が不斉炭素原子を有する場合には、ラセミ体、両対掌体および全てのジアステレオマーを含む。また、本発明に係る化合物（I）が二重結合を有する場合には、二重結合の置換基配置につき、幾何異性体が存在するときはそのいずれをも含む。

【0022】本発明に係る化合物は全てアボA-I発現亢進作用を有しているが、好ましい化合物としては、1つのA¹および1つのA²を有する、以下の化合物が挙げられる。式（I）においてY¹、Y²、Y³、Y⁴およびY⁵からなる5員環がA¹およびA²のいずれか一方を1位に、他方を4位に有する1, 2, 3-トリアゾールである（以下、Y-1であるとする）化合物、A¹お

よりA²のいずれか一方を3位に、他方を5位に有する1, 2, 4-オキサジアゾールである（以下、Y-2であるとする）化合物、A¹およびA²のいずれか一方を3位に、他方を5位に有する1, 2, 4-トリアゾールである（以下、Y-3であるとする）化合物、A¹およびA²のいずれか一方を2位に、他方を5位に有する1, 3, 4-オキサジアゾールである（以下、Y-4であるとする）化合物、A¹およびA²のいずれか一方を3位に、他方を5位に有する1, 2, 4-チアジアゾールである（以下、Y-5であるとする）化合物、A¹およびA²のいずれか一方を2位に、他方を5位に有する1, 3, 4-チアジアゾールである（以下、Y-6であるとする）化合物、A¹およびA²のいずれか一方を2位に、他方を5位に有するフランである（以下、Y-7であるとする）化合物、A¹およびA²のいずれか一方を3位に、他方を5位に有するイソキサゾールである（以下、Y-8であるとする）化合物、A¹およびA²のいずれか一方を2位に、他方を4位に有するオキサゾールである（以下、Y-9であるとする）化合物、A¹およびA²のいずれか一方を2位に、他方を5位に有するオキサゾールである（以下、Y-10であるとする）化合物、A¹およびA²のいずれか一方を3位に、他方を5位に有するピラゾールである（以下、Y-11であるとする）化合物、A¹およびA²のいずれか一方を2位に、他方を5位に有するテトラゾールである（以下、Y-12であるとする）化合物、A¹およびA²のいずれか一方を2位に、他方を4位に有するチアゾールである（以下、Y-13であるとする）化合物、A¹およびA²のいずれか一方を2位に、他方を5位に有するチアゾールである（以下、Y-14であるとする）化合物、またはA¹およびA²のいずれか一方を1位に、他方を3位に有する1, 2, 4-トリアゾールである（以下、Y-15であるとする）化合物。

【0023】A¹またはA²がヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキル、低級チオアルキル、低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、ハロゲン、フェニルおよびチアジアゾリルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよいフェニルである（以下、A¹またはA²がA-1であるとする）化合物、A¹またはA²がハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、低級アルキルスルホニル、低級アルキルカルバモイル、ニトロ、フェニル、ベンゾイルおよびチエニルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよいフリル、チアゾリル、チエニルまたはピラゾリルである（以下、A¹またはA²がA-2であるとする）化合物、A¹またはA²がハロゲンで置換されていてもよいビリジルである（以下、A¹またはA²がA-3であるとする）化合物、A¹またはA²がベンゾフリルまたはインドリルである（以下、A¹またはA²がA-4であるとする）化合物、

11

【0024】A¹ および A² が共に A-1 である（以下、A¹ および A² が A-5 であるとする）化合物、A¹ および A² のいずれか一方が A-1 であり、他方が A-2 である（以下、A¹ および A² が A-6 であるとする）化合物、A¹ および A² のいずれか一方が A-1 であり、他方が A-3 である（以下、A¹ および A² が A-7 であるとする）化合物、A¹ および A² のいずれか一方が A-1 であり、他方が A-4 である（以下、A¹ および A² が A-8 であるとする）化合物、A¹ および A² が共に A-2 である（以下、A¹ および A² が A-9 であるとする）化合物、A¹ および A² のいずれか一方が A-2 であり、他方が A-3 である（以下、A¹ および A² が A-10 であるとする）化合物、

【0025】Z が単結合である化合物、Z が -N- または -HC=CH- である化合物、

【0026】Z が単結合であり、Y¹、Y²、Y³、Y⁴ および Y⁵ からなる 5 員環並びに A-1 および A-2 の組み合わせ (Y、A) が以下のものである化合物。 (Y-1, A-5)、(Y-2, A-5)、(Y-3, A-5)、(Y-4, A-5)、(Y-5, A-5)、(Y-6, A-5)、(Y-7, A-5)、(Y-8, A-5)、(Y-9, A-5)、(Y-10, A-5)、(Y-11, A-5)、(Y-12, A-5)、(Y-13, A-5)、(Y-14, A-

5)、(Y-1, A-6)、(Y-2, A-6)、(Y-3, A-6)、(Y-4, A-6)、(Y-5, A-6)、(Y-6, A-6)、(Y-7, A-6)、(Y-8, A-6)、(Y-9, A-6)、(Y-10, A-6)、(Y-11, A-6)、(Y-12, A-6)、(Y-13, A-6)、(Y-14, A-6)、(Y-1, A-7)、(Y-2, A-7)、(Y-3, A-7)、(Y-4, A-7)、(Y-5, A-7)、(Y-6, A-7)、(Y-7, A-7)、(Y-8, A-7)、(Y-9, A-7)、(Y-10, A-7)、(Y-11, A-7)、(Y-12, A-7)、(Y-13, A-7)、(Y-14, A-7)、(Y-1, A-8)、(Y-2, A-8)、(Y-3, A-8)、(Y-4, A-8)、(Y-5, A-8)、(Y-6, A-8)、(Y-7, A-8)、(Y-8, A-8)、(Y-9, A-8)、(Y-10, A-8)、(Y-11, A-8)、(Y-12, A-8)、(Y-13, A-8)、(Y-14, A-8)、(Y-1, A-9)、(Y-2, A-9)、(Y-3, A-9)、(Y-4, A-9)、(Y-5, A-9)、(Y-6, A-9)、(Y-7, A-9)、(Y-8, A-9)、(Y-9, A-9)、(Y-10, A-9)、(Y-11, A-9)、(Y-12, A-9)、(Y-13, A-9)、(Y-14, A-9)、(Y-1, A-10)、(Y-2, A-10)、(Y-3, A-10)、(Y-4, A-10)、(Y-5, A-10)、(Y-6, A-10)、(Y-7, A-10)、(Y-8, A-10)、(Y-9, A-10)、(Y-10, A-10)、(Y-11, A-10)、(Y-12, A-10)、(Y-13, A-10) または (Y-14, A-10)。

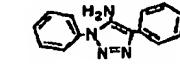
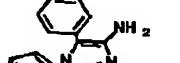
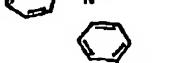
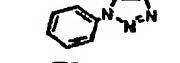
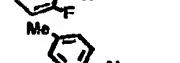
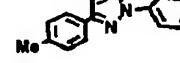
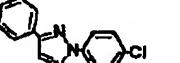
【0027】本発明に係る化合物 (I) の例を以下の表に示す。

【0028】

【表1】

20

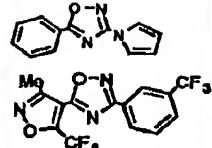
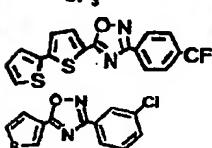
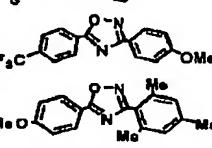
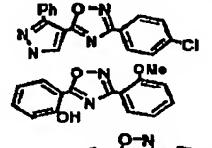
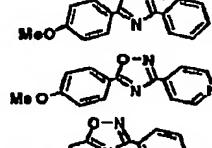
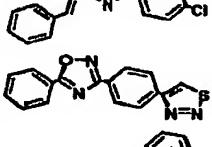
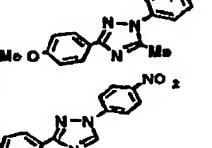
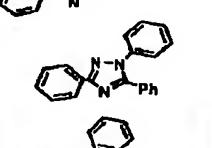
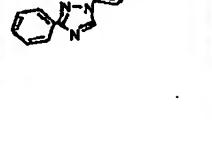
12

化合物No.	文献名または販売会社名	(年)	巻	頁	構造式	融点(°C)またはMS
123TA14-1	Organic Synthesis	1963	4	380		169-171
123TA14-2	J. Am. Chem. Soc. (Maybridge)	1964	86	2213		
123TA15-1	J. Prakt. Chem.	1966	33	199		124
123TA15-2	Zh.Org.Khim	1967	3	968		112-113
123TA15-3	Maybridge					
123TA24-1	Helv. Chim. Acta	1991	74	501		140-142
123TA24-2	J. Chem. Soc. (C)	1968		2097		101
123TA24-3	J. Chem. Soc. (C)	1968		2097		40
123TA24-4	J. Chem. Soc. (C)	1968		2097		164
123TA45-1	Tetrahedron Lett.	1993	34	1055		130-131
123TA45-2	Tetrahedron Lett.	1993	34	1055		139-140
123TA45-3	J. Org. Chem.	1987	52	375		126-8

15

123TA45 -4	J. Heterocycl. Chem.	1996	33	911		246-247
123TA45 -5	J. Chem. Soc.	1988		2917		oil
123TA45 -6	J. Chem. Soc.	1988		2917		187-8
123TA45 -7	Heterocycles	1990	31	1669		161-163
123TD45 -1	J. Med. Chem.	1985	28	442		81.5-82.5
123TD45 -2	J. Med. Chem.	1985	28	442		56.5-58
123TD45 -3	J. Med. Chem.	1985	28	442		84-86
123TD45 -4	J. Med. Chem.	1985	28	442		117-119
123TD45 -5	J. Med. Chem.	1985	28	442		107-109
123TD45 -6	Maybridge					92-94
124OD35 -1	Tetrahedron Lett.	1996	37	6627		no data
124OD35 -2	Synthesis	1983	6	483		107-109
124OD35 -3	Maybridge					

17

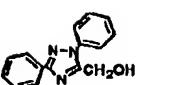
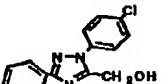
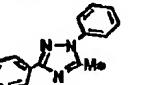
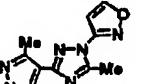
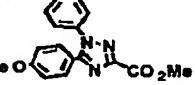
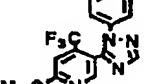
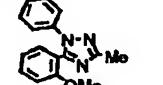
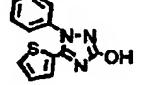
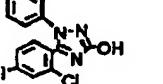
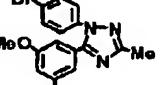
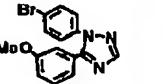
124OD35 -4	Maybridge					
124OD35 -5	Maybridge					
124OD35 -6	Maybridge					
124OD35 -7	Maybridge					121-122
124OD35 -8	J. Heterocycl. Chem.	1983	20	1698		125-127
124OD35 -9	Heterocycles	1996	43	1021		114-115
124OD35 -10	Maybridge					
124OD35 -11	Arch. Pharm.	1994	327	989		127-129
124OD35 -12						97-98
124OD35 -13	BIONET					
124OD35 -14	Maybridge					
124OD35 -15	Maybridge					
124TA13 -1	Tetrahedron Lett.	1985	26	5655		88-89
124TA13 -2	Synthesis		1998	59		198-200
124TA13 -3	Syntec					
124TA13 -4	Maybridge					

18

[0031]

[表4]

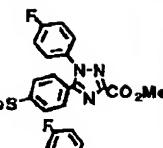
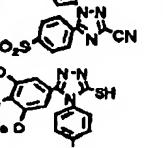
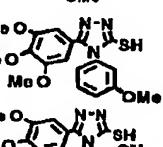
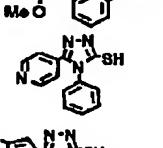
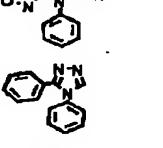
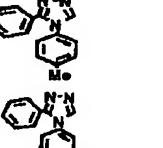
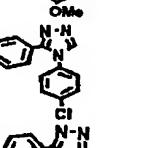
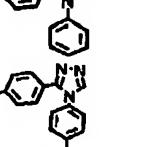
19

124TA13-5	J. Chem. Soc.	1970	1515		175-6
124TA13-6	J. Chem. Soc.	1970	1515		199-200
124TA13-7	J. Chem. Soc.	1994	3563		139-149dec
124TA13-8	J. Chem. Soc.	1994	3563		93-94
124TA13-9	Maybridge				
124TA15-1	Synthesis	1986	772		126-127
124TA15-2	Maybridge				
124TA15-3	Salor				
124TA15-4	Maybridge				
124TA15-5	Maybridge				
124TA15-6	J. Heterocycl. Chem.	1988	20		125-127
124TA15-7	J. Heterocycl. Chem.	1989	20		141-143

20

21

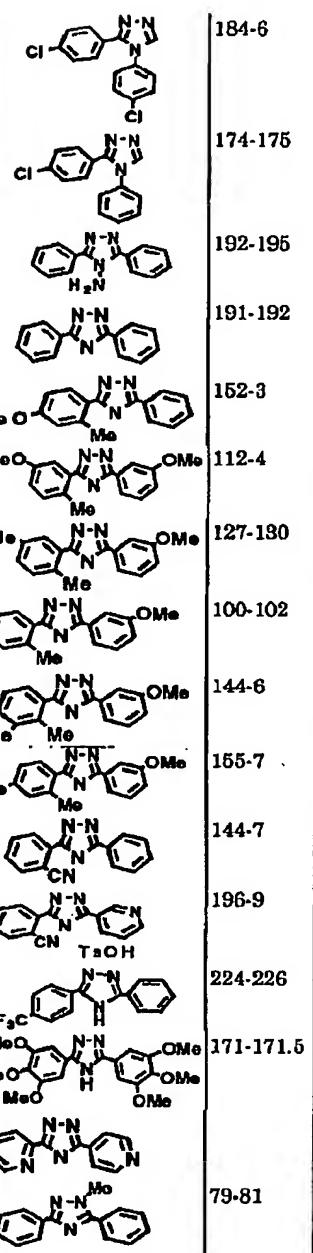
22

124TA15 -8	Chem. Pharm. Bull	1997	45	987		189-190
124TA15 -9	Chem. Pharm. Bull	1997	45	987		263-264
124TA34 -1	J. Heterocycl. Chem.	1976	16	561		252-253
124TA34 -2	J. Heterocycl. Chem.	1976	16	561		199-200
124TA34 -3	J. Heterocycl. Chem.	1976	16	561		185
124TA34 -4	J. Heterocycl. Chem.	1992	29	1101		282
124TA34 -5	J. Heterocycl. Chem.	1992	29	1101		201
124TA34 -6	Bull. Chem. Soc. Jpn	1984	57	544		139-140
124TA34 -7	Bull. Chem. Soc. Jpn	1984	57	544		149-151
124TA34 -8	Bull. Chem. Soc. Jpn	1984	57	544		121-2
124TA34 -9	Bull. Chem. Soc. Jpn	1984	57	544		189-190
124TA34 -10	Bull. Chem. Soc. Jpn	1984	57	544		165-6
124TA34 -11	Bull. Chem. Soc. Jpn	1984	57	544		192-194

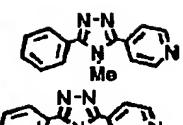
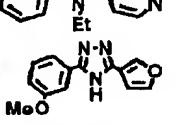
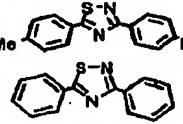
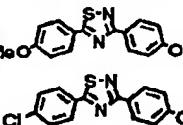
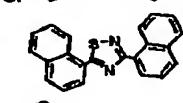
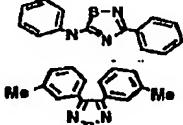
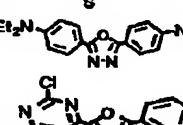
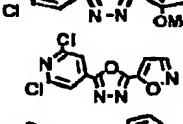
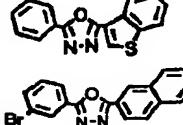
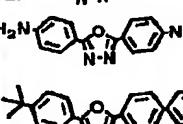
23

124TA34 -12	Bull. Chem. Soc. Jpn	1984	57	544
124TA34 -13	Bull. Chem. Soc. Jpn	1984	57	544
124TA35 -1	J. Org. Chem.	1996	61	8397
124TA35 -2	J. Med. Chem.	1983	26	1187
124TA35 -3	J. Med. Chem.	1983	26	1187
124TA35 -4	J. Med. Chem.	1983	26	1187
124TA35 -5	J. Med. Chem.	1983	26	1187
124TA35 -6	J. Med. Chem.	1983	26	1187
124TA35 -7	J. Med. Chem.	1983	26	1187
124TA35 -8	J. Med. Chem.	1983	26	1187
124TA35 -9	J. Med. Chem.	1991	34	281
124TA35 -10	J. Med. Chem.	1991	34	281
124TA35 -11	J. Heterocycl. Chem.	1983	20	1693
124TA35 -12	J. Heterocycl. Chem.	1991	28	1197
124TA35 -13	Maybridge			
124TA35 -14	Bull. Chem. Soc. Jpn	1983	56	545

24



25

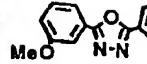
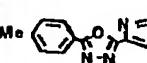
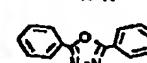
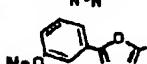
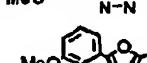
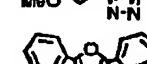
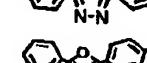
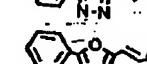
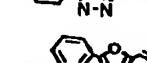
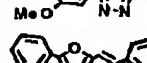
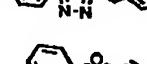
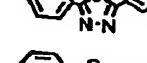
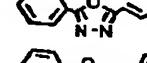
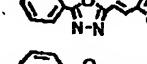
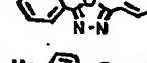
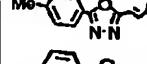
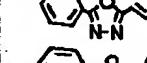
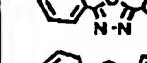
124TA35 -15	Acta. Chem. Scand.	1991	45	609		81-82
124TA35 -16	Acta. Chem. Scand.	1991	45	609		74-75
124TA35 -17						169-170
124TD35 -1	Chem. Commun.	1984		1386		56-57
124TD35 -2	Bull. Chem. Soc. Jpn	1985	58	995		91-91.5
124TD35 -3	Bull. Chem. Soc. Jpn	1985	58	995		139-139.5
124TD35 -4	Bull. Chem. Soc. Jpn	1985	58	995		161.5-2.5
124TD35 -5	Bull. Chem. Soc. Jpn	1985	58	995		180-180.5
124TD35 -6	Salor					
125TD34 -1	J. Heterocycl. Chem.	1990	27	1861		72-73
134OD25 -2	東京化成					
134OD25 -3	Maybridge					
134OD25 -4	Maybridge					
134OD25 -5	Maybridge					
134OD25 -6	Lancaster					
134OD25 -7	Fluka					
134OD25 -8	Aldrich					

26

27

134OD25 -9	Lancaster
134OD25 -10	Maybridge
134OD25 -11	Aldrich
134OD25 -12	
134OD25 -13	
134OD25 -14	
134OD25 -15	
134OD25 -16	
134OD25 -17	
134OD25 -18	
134OD25 -19	
134OD25 -20	
134OD25 -21	
134OD25 -22	
134OD25 -23	
134OD25 -24	
134OD25 -25	
134OD25 -26	
134OD25 -27	

28

	98-100
	196-199
	166-170
	121-122
	202-203
	120-122
	195-140
	181-182.5
	169-170.5
	142-143
	170-172
	146.5-148
	154-156
	223-224
	131-132
	258-260
	121-124
	108-109
	261-263

134OD25 -28					148-149
134OD25 -29					164-165.5
134OD25 -30					88-89
134OD25 -31					228-229
134OD25 -32					70-71
134OD25 -33					65-67
134OD25 -34					95-97
134OD25 -35					118-120
134OD25 -36					120.5-122
134OD25 -37					94-95.5
134OD25 -38					101-102
134OD25 -39					234-236
134OD25 -40					82-83
134OD25 -41					160-164
134OD25 -42					103-105
134OD25 -43					118-119
134OD25 -44					140-142
134OD25 -45					126-127

【0037】

【表10】

31			32	
134OD25-46				127-128
134OD25-47				178-178
134OD25-48				122-124
134OD25-49				165-167
134OD25-50				111-113
134TD25-1				117-119
134TD25-2				75.5-76.5
134TD25-3				90-91
134TD25-4				66-67
134TD25-5				111-113
134TD25-6				61-62.5
F23-1	Synth. Lett	1991		no mp
F23-2	Synth. Lett	1991		no mp
F23-3	Maybridge			
F24-1	Synthesis	1981		109-110
F24-2	Synthesis	1983		175

[0038]

[表11]

33

F24 -3 | Synthesis

1983

F24 -4 | Maybridge

F24 -5 | Maybridge

F24 -6 | Maybridge

F24 -7 | Chem. Commun.

1968

F25 -1 | Synthesis

1984

F25 -2 | Synthesis

1984

F25 -3 | Synthesis

1984

F25 -4 | Synthesis

1987

F25 -5 | Synthesis

1996

F25 -6 | J. Chem. Soc.

1997

F25 -7 | J. Chem. Soc.

1997

F25 -8 | J. Chem. Soc.

1997

F25 -9 | Chem. Pharm. Bull

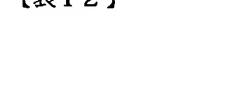
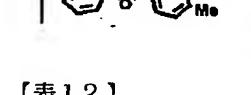
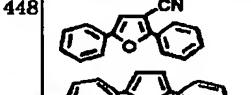
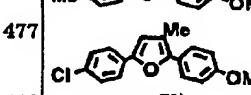
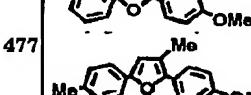
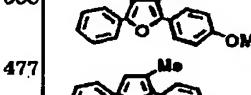
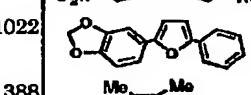
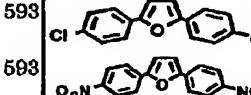
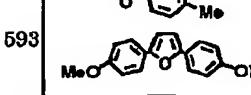
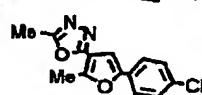
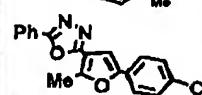
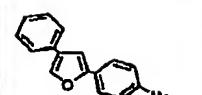
1996

F25 -10 | Lancaster

F25 -11 | Maybridge

34

49



188

34

129-180

195-196

187-188

210dec

97-98

54-55.5

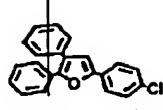
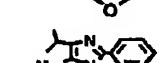
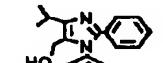
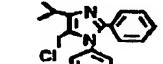
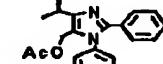
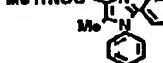
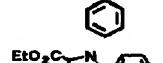
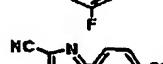
91-92

105-107

85-86

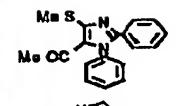
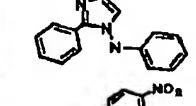
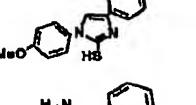
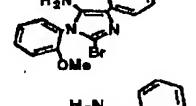
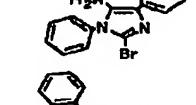
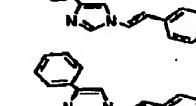
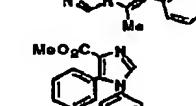
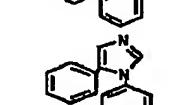
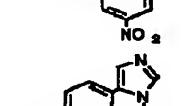
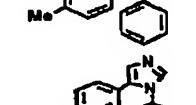
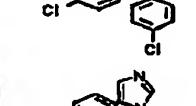
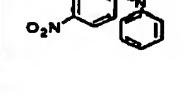
117-118

82-84

F25 -12	Maybridge					
F34 -1	Tetrahedron	1994	50	9583		107-111
F34 -2	Tetrahedron	1994	50	9583		133-134
F34 -3	Chem. Commun.	1992		656		105-7
IM12 -1	Salor					
IM12 -2	Salor					
IM12 -3	Salor					
IM12 -4	Salor					
IM12 -5	J. Chem. Soc.	1991		2821		220-221
IM12 -6	Heterocycles	1995	41	1617		
IM12 -7	Chem. Pharm. Bull.	1997	45	987		oil
IM12 -8	Chem. Pharm. Bull.	1997	45	987		210-211

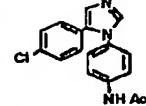
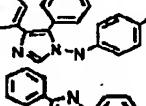
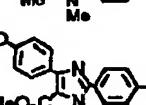
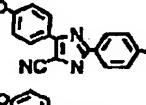
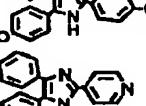
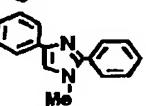
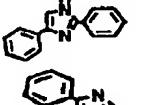
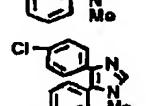
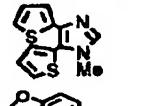
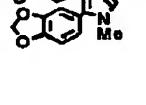
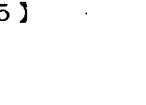
37

38

IM12 -9	Chem. Commun.	1984	430		105
IM12 -10	Chem. Ber.	1989	122 1983		208
IM14 -1	Maybridge				
IM14 -2	J. Org. Chem.	1964	29		187-192dec
IM14 -3	J. Org. Chem.	1964	29		195-210dec
IM14 -4	J. Heterocycl. Chem.	1978	15		
IM14 -5	J. Heterocycl. Chem.	1978	15		
IM15 -1	Synthesis	1990	781		153-155
IM15 -2	J. Org. Chem.	1977	42		154-155
IM15 -3	J. Org. Chem.	1977	42		97-98
IM15 -4	J. Org. Chem.	1977	42		154-5
IM15 -5	J. Org. Chem.	1977	42		164-5

39

40

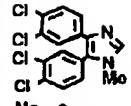
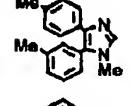
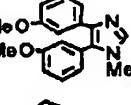
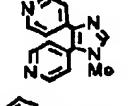
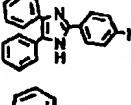
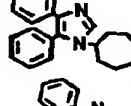
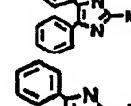
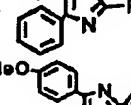
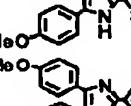
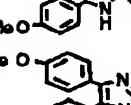
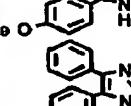
IM15 -6	Maybridge					
IM15 -7	J. Chem. Soc.	1992	147			173-175
IM24 -1	J. Org. Chem.	1993	58: 7092			62-64
IM24 -2	J. Org. Chem.	1997	62: 3480			182-183
IM24 -3	J. Org. Chem.	1997	62: 3480			200-201.5
IM24 -4	Heterocycles	1994	38: 575			88-94
IM24 -5	Heterocycles	1994	38: 575			291dec
IM24 -6	Bull. Soc. Chim. Belg	1986	95: 1073			116
IM24 -7	Chem. Ber.	1896	29: 2097			
IM45 -1	J. Chem. Soc.	1980	244			156-157
IM45 -2	J. Chem. Soc.	1980	244			172-3
IM45 -3	J. Chem. Soc.	1980	244			134-5
IM45 -4	J. Chem. Soc.	1980	244			162-3

[0042]

[表15]

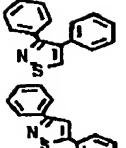
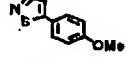
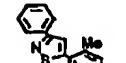
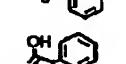
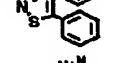
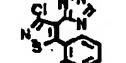
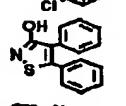
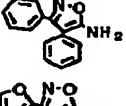
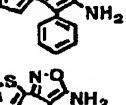
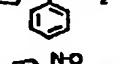
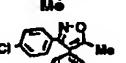
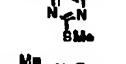
41

42

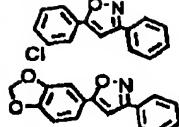
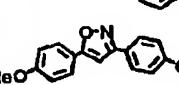
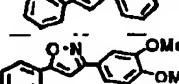
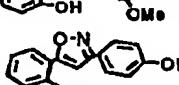
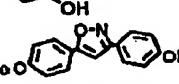
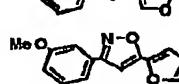
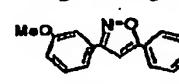
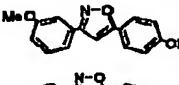
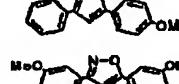
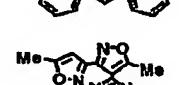
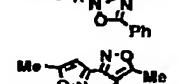
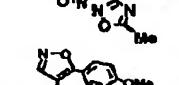
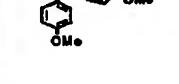
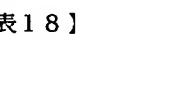
IM45-5	J. Chem. Soc.	1980	244		144-5
IM45-6	J. Chem. Soc.	1980	244		138-9
IM45-7	J. Chem. Soc.	1980	244		94-95
IM45-8	J. Chem. Soc.	1980	244		196-7
IM45-9	Heterocycles	1990 31	2187		177.5-179.5
IM45-10	Heterocycles	1990 31	2187		132-133.5
IM45-11	Helv. Chim. Acta	1978 61	286		241.5-242.5
IM45-12	Helv. Chim. Acta	1978 61	286		275-277
IM45-13	Chem. Pharm. Bull	1991 39	651		195-196
IM45-14	Chem. Pharm. Bull	1991 39	651		201.5-204
IM45-15	Chem. Pharm. Bull	1991 39	651		182-185
IM45-16	東京化成				228-230

[0043].

【表16】

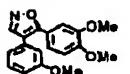
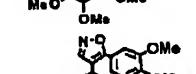
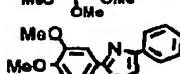
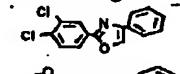
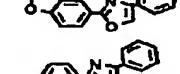
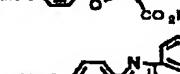
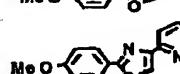
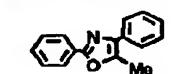
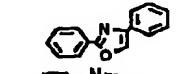
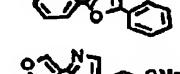
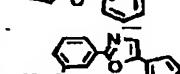
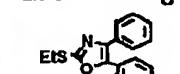
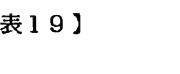
IT34 -1	Chem. Commun.	1970	386		82-89.5	
IT35 -1	Chem. Lett.	1984	1691		80-81	
IT35 -2	Chem. Lett.	1984	1691			
IT35 -3	Chem. Lett.	1984	1691			
IT45 -1	Maybridge					
IT45 -2	Maybridge					
IT45 -3	J. Chem. Soc.	1972	1432		245-7	
IX34 -1	Synthetic Lett.	1996	695		160	
IX34 -2	Synthetic Lett.	1996	695			
IX34 -3	Synthetic Lett.	1996	695			
IX34 -4	Maybridge					
IX34 -5	Maybridge					
IX34 -6	J. Heterocycl. Chem.	1990	27: 2097		149-145	
IX35 -1	Synthesis	1992	1205		140-142	

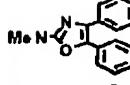
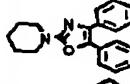
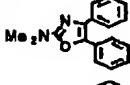
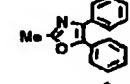
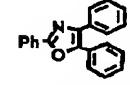
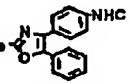
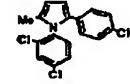
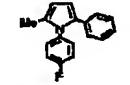
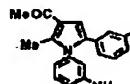
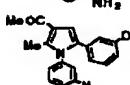
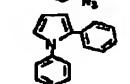
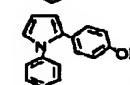
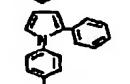
45

IX35 -2	Synthesis	1992	1205		124-126
IX35 -3	Synthesis	1992	1205		122-123
IX35 -4	Organic Synthesis	1988	6		175-176
IX35 -5	J. Org. Chem.	1983	48		177-8
IX35 -6	Acta. Chem. Scand.	1994	48		235-238
IX35 -7	Acta. Chem. Scand.	1994	48		269-270
IX35 -8					165-166
IX35 -9					36-37
IX35 -10					47-48
IX35 -11					80-81
IX35 -12					78-78.5
IX35 -13					129.5-130.5
IX35 -14					59-60
IX45 -1	Maybridge				
IX45 -2	Maybridge				
IX45 -3	J. Org. Chem.	1995	60		86-87

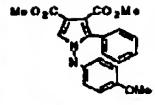
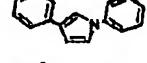
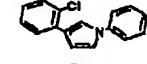
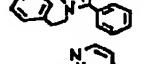
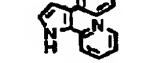
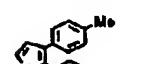
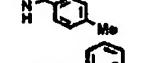
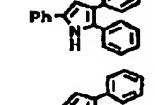
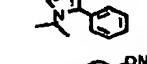
[0045]

[表18]

IX45 -4	J. Org. Chem.	1996	61	5435		68-70	
IX45 -5	J. Org. Chem.	1996	61	5435		126-128	
IX45 -6	J. Org. Chem.	1996	61	5435		82-84	
IX45 -7	J. Org. Chem.	1996	61	5435		52-54	
OX24 -1	Tetrahedron	1996	52	10131		123-4	
OX24 -2	Tetrahedron	1996	52	10131		114-5	
OX24 -3	Tetrahedron	1996	52	10131		98-99	
OX24 -4	J. Org. Chem.	1996	61	3749		94-95	
OX24 -5	J. Org. Chem.	1996	61	4623		97.5-99	
OX24 -6	J. Org. Chem.	1996	61	4623		131-132	
OX24 -7	Salor						
OX24 -8	東京化成					105	
OX25 -1	J. Heterocycl. Chem.	1975	12	269		72-74	
OX25 -2						88-90	
OX25 -3							
OX45 -1	Salor						

49					50	
OX45 -2	J. Med. Chem.	1968	11	1092		167-8
OX45 -3	J. Med. Chem.	1968	11	1092		140-141
OX45 -4	J. Med. Chem.	1968	11	1092		77-79
OX45 -5	J. Heterocycl. Chem.	1976	12	263		22-24
OX45 -6	Maybridge					
OX45 -7	Maybridge					
P12 -1	J. Chem. Soc. Perkin Trans 1	1990		2995		119-120
P12 -2	Eur. J. Med. Chem.	1992	27	70		131-133
P12 -3	Eur. J. Med. Chem.	1992	27	70		140-142
P12 -4	Heterocycles	1994	37	1549		134
P12 -5	Heterocycles	1994	37	1549		104
P12 -6	Synthesis	1995		1815		80-82
P12 -7	Synthesis	1995		1815		oil
P12 -8	Synthesis	1995		1815		74-76

51

P12 -9	J. Chem. Soc.	1996	1617		152-154
P18 -1	Tetrahedron Lett.	1996	37: 4099		122-123
P18 -2	Tetrahedron Lett.	1996	37: 4099		41-42
P23 -1	Tetrahedron	1995	51: 13271		215-6
P23 -2	SALOR				
P23 -3	J. Org. Chem.	1994	59: 4551		oil
P23 -4	J. Org. Chem.	1994	59: 4551		124-125
P23 -5	J. Org. Chem.	1995	60: 6697		139-140
P23 -6	J. Chem. Soc.	1997	1851		131-2
P23 -7	Bull. Chem. Soc. Jpn	1995	68: 2785		148.5-4.5
P24 -1	Organic Synthesis	1955	3: 858		174-176
P24 -2	J. Org. Chem.	1978	43: 8870		196-196.5
P24 -3	J. Chem. Soc.	1997	1851		131-2
P24 -4	Maybridge				

【0048】

【表21】

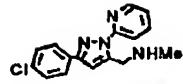
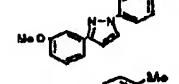
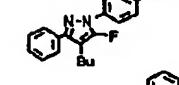
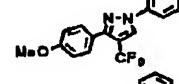
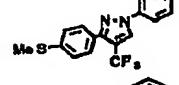
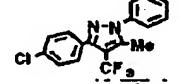
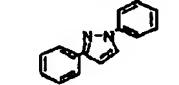
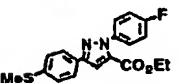
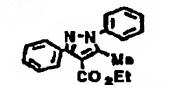
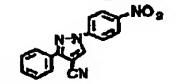
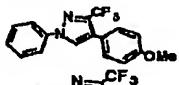
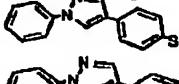
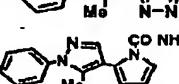
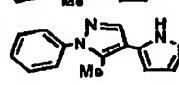
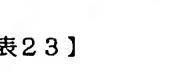
53

P25 -1	Salor					
P25 -2	MENAI					
P25 -3	J. Org. Chem.	1978; 43	3370		138-139	
P25 -4	J. Org. Chem.	1984; 49	4780		126-7	
P25 -5	J. Org. Chem.	1996; 61	1180		215-216	
P25 -6	Heterocycles	1986; 24	2437		139-140	
P25 -7	Heterocycles	1986; 24	2437		150-151	
P25 -8	Heterocycles	1986; 24	2437		156-157	
P25 -9	Bull. Chem. Soc. Jpn	1990; 63	3595		105-107	
P34 -1	Salor					
P34 -2	J. Org. Chem.	1992; 57	2245		92-95	
P34 -3	J. Org. Chem.	1995; 60	6637		169-171	
P34 -4	Heterocycles	1987; 26	3197		125-128	
P34 -5	DP00653 (Maybridge)					
P34 -6	Chem. Commun.	1997	207		158-9	

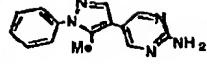
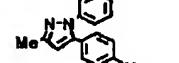
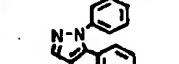
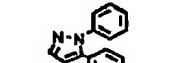
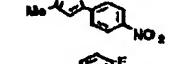
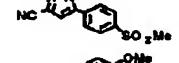
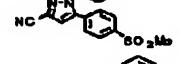
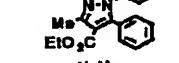
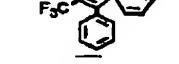
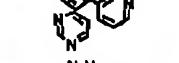
54

[0049]

【表22】

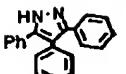
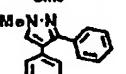
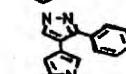
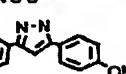
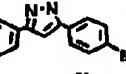
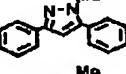
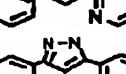
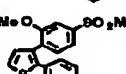
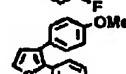
PZ13-1	Synthesis	1991	1153		76-79
PZ13-2	Maybridge				
PZ13-3	J. Org. Chem.	1996	61		oil
PZ13-4	J. Heterocycl. Chem.	1993	30		90-91
PZ13-5	J. Heterocycl. Chem.	1993	30		98-99
PZ13-6	J. Heterocycl. Chem.	1993	30		996, 995, 3 01, 123, 11 8, 77
PZ13-7	Heterocycles	1992	33		81-83
PZ13-8	Chem. Pharm. Bull	1997	45		100-102
PZ13-9	Can. J. Chem.	1997	75		102.5-105
PZ13-10	J. Heterocycl. Chem.	1990	27		225
PZ14-1	J. Heterocycl. Chem.	1993	30		818, 803, 7 8, 77
PZ14-2	J. Heterocycl. Chem.	1993	30		384, 319, 1 04, 77
PZ14-3	Heterocycles	1992	33		95-97
PZ14-4	Maybridge				
PZ14-5	Maybridge				
PZ14-6	Maybridge				

57

PZ14 -7	Maybridge					
PZ15 -1	Tetrahedron	1994	50	12727		oil
PZ15 -2	Synthesis	1997		837		102-104
PZ15 -3	Synthesis	1997		837		110-112
PZ15 -4	Synthesis	1997		837		108-110
PZ15 -5	Synthesis	1997		837		106-108
PZ15 -6	J. Org. Chem.	1988	53	1973		oil
PZ15 -7	J. Org. Chem.	1988	53	1973		99-100
PZ15 -8	Chem. Pharm. Bull	1997	45	987		194-196
PZ15 -9	Chem. Pharm. Bull	1997	46	987		153-154
PZ15 -10	Bull. Chem. Soc. Jpn	1973	46	947		121
PZ34 -1	Tetrahedron	1996	52	4883		188
PZ34 -2	Peakdale					
PZ34 -3	Peakdale					

58

59

PZ34 -4	J. Org. Chem.	1978	43	3370		259-261
PZ34 -5	J. Chem. Soc.	1991		329		126-7
PZ34 -6	Bull. Soc. Chim. Belg	1986	95	1073		
PZ34 -7	BIONET					
PZ35 -1	J. Chem. Soc.	1994		2533		158-160
PZ35 -2	J. Chem. Soc.	1994		2533		oil
PZ35 -3	Can. J. Chem.	1980	58	494		59-60
PZ35 -4						107-108
PZ35 -5	東京化成					
PZ35 -6	Lancaster					199-200
PZ35 -7						
PZ45 -1	Bull. Chem. Soc. Jpn	1992	65	698		116-117
T23 -1	J. Heterocycl. Chem.	1996	38	687		120-121
T23 -2	Heterocycles	1996	43	2747		132-134
T23 -3	Bull. Chem. Soc. Jpn	1994	67	2187		67-68

60

【表25】

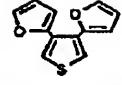
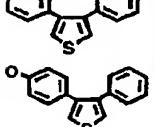
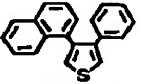
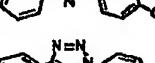
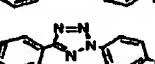
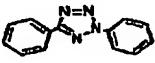
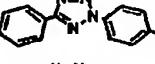
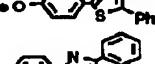
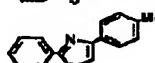
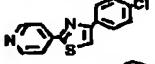
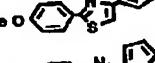
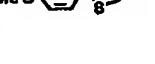
【0052】

61

62

T23 -4	Maybridge				
T24 -1	Maybridge				
T24 -2	Maybridge				
T24 -3	Bull. Chem. Soc. Jpn	1994	67: 2187		159-161
T24 -4	Bull. Chem. Soc. Jpn	1994	67: 2187		74-76
T25 -1	Tetrahedron	1996	52: 12677		225-226
T25 -2	Tetrahedron	1996	52: 12677		164
T25 -3	Maybridge				
T25 -4	Maybridge				
T25 -5	Maybridge				
T25 -6	J. Org. Chem.	1992	57: 1722		148-9
T25 -7	J. Org. Chem.	1992	57: 1722		161-2
T25 -8	Heterocycles	1994	39: 819		141
T25 -9	Heterocycles	1994	39: 819		140
T25 -10	ALDRICH				
T25 -11					60-61
T25 -12					82-83

63

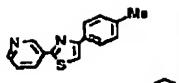
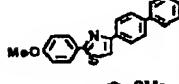
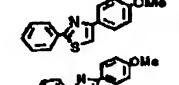
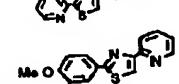
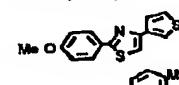
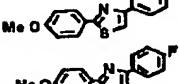
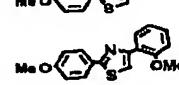
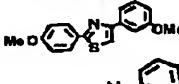
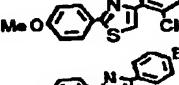
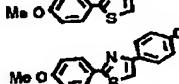
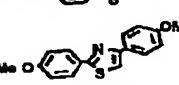
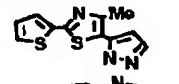
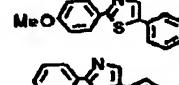
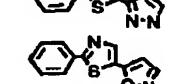
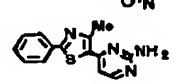
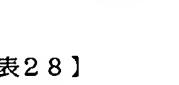
T34-1	Maybridge						
T34-2	J. Org. Chem.	1997; 62; 1940				115-116	
T34-3	J. Org. Chem.	1997; 62; 1940				oil	
T34-4	J. Org. Chem.	1997; 62; 1940				104-106	
TZ-1	Maybridge						
TZ-2						139-141	
TZ-3						102-103	
TZ-4						161-163	
TZ-5						101-102	
TZ-6						118-119	
TZ-7						101-101.5	
TZ24-1	Heterocycles	1991; 32; 2127				130-131	
TZ24-2	Chem. Lett.	1984	1691			92.5-93.5	
TZ24-3	Maybridge						
TZ24-4						148-150	
TZ24-5						98.5-100	
TZ24-6						77-78	

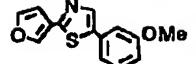
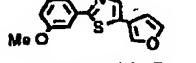
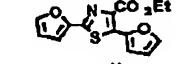
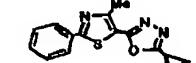
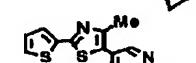
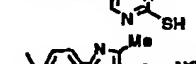
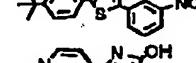
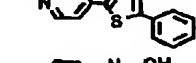
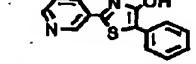
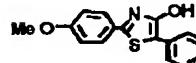
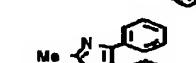
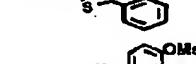
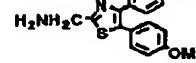
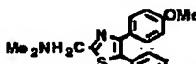
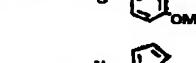
64

65

TZ24 -7			
TZ24 -8			
TZ24 -9			
TZ24 -10			
TZ24 -11			
TZ24 -12			
TZ24 -13			
TZ24 -14			
TZ24 -15			
TZ24 -16			
TZ24 -17			
TZ24 -18			
TZ24 -19			
TZ24 -20			
TZ25 -1	Maybridge		
TZ25 -2			
TZ25 -3	BIONET		
TZ25 -4	BIONET		
TZ25 -5	BIONET		

66

	65-68
	200-201
	180-181
	111-112
	125.5-126.5
	160-162
	121-123
	66.5-67.5
	80.5-82
	111-113
	186-188
	156-157
	178-180
	131-132
	
	
	
	

67				68	
TZ25-6					61-62
TZ25-7					
TZ25-8	Synthesis	1994	1467		65-66.5
TZ25-9	Maybridge				
TZ25-10	Maybridge				
TZ25-11	Maybridge				
TZ25-12	J. Med. Chem.	1991; 34	2158		280dec
TZ25-13	J. Med. Chem.	1991; 34	2158		278-6
TZ25-14	J. Med. Chem.	1991; 34	2158		218-220
TZ45-1	Salor				
TZ45-2	J. Med. Chem.	1994; 37	1189		146-8
TZ45-3	J. Med. Chem.	1994; 37	1189		204-6
TZ45-4	Heterocycles	1991; 32	2127		oil
TZ45-5	Heterocycles	1991; 32	2127		91-92
TZ45-6	Maybridge				

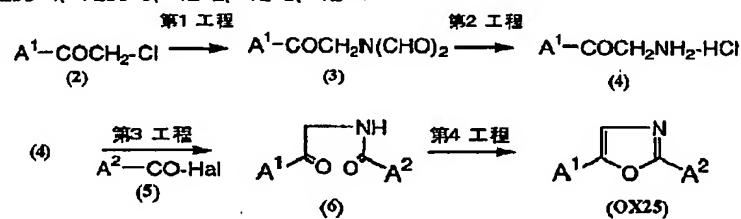
【0056】上記表中、好ましい化合物は123TA14-2、123TD45-6、1240D35-12、1240D35-13、1240D35-14、1240D35-15、124TA35-17、124TD35-6、1340D25-9、1340D25-10、1340D25-11、1340D25-12、1340D25-13、1340D25-14、1340D25-15、1340D25-16、1340D25-17、1340D25-18、1340D25-19、1340D25-20、1340D25-21、1340D25-22、1340D25-23、1340D25-24、1340D25-25、1340D25-26、1340D25-27、1340D25-28、1340D25-29、1340D25-30、1340D25-31、1340D25-32、1340D25-33、1340D25-34、1340D25-35、1340D25-36、1340D25-37、1340D25-38、1340D25-39、1340D25-40、1340D25-41、1340D25-42、1340D25-43、1340D25-44、1340D25-45、1340D25-46

6、1340D25-47、1340D25-48、1340D25-49、1340D25-50、134TD25-1、134TD25-2、134TD25-3、134TD25-4、134TD25-5、134TD25-6、F25-10、IM45-12、IM45-16、IX35-1、IX35-8、IX35-9、IX35-12、IX35-13、OX24-5、OX24-7、OX24-8、OX25-1、OX25-2、PZ35-4、PZ35-5、PZ35-6、TZ5-1、TZ-1、TZ-2、TZ-3、TZ-4、TZ-5、TZ-6、TZ-7、TZ24-2、TZ24-3、TZ24-4、TZ24-5、TZ24-6、TZ24-7、TZ24-8、TZ24-9、TZ24-11、TZ24-12、TZ24-13、TZ24-14-15、TZ24-16、TZ24-17、TZ24-18、TZ24-19、TZ24-20、TZ25-2およびTZ25-6である。

【0057】さらに好ましい化合物は123TA14-2、1240D35-13、1240D35-14、1240D35-15、124TA35-12、1240D35-16、1240D35-17、1240D35-18、1240D35-19、1240D35-20、1240D35-21、1240D35-22、1240D35-23、1240D35-24、1240D35-25、1240D35-26、1240D35-27、1240D35-28、1240D35-29、1240D35-30、1240D35-31、1240D35-32、1240D35-33、1240D35-34、1240D35-35、1240D35-36、1240D35-37、1240D35-38、1240D35-39、1240D35-40、1240D35-41、1240D35-42、1240D35-43、1240D35-44、1240D35-45、1240D35-46

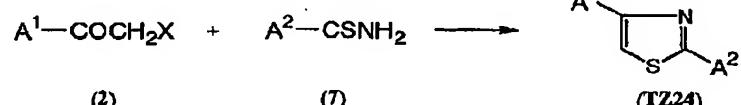
-17, 124TD35-6, 134OD25-9, 134OD25-10, 134OD25-1
 1, 134OD25-12, 134OD25-13, 134OD25-14, 134OD25-1
 5, 134OD25-16, 134OD25-17, 134OD25-19, 134OD25-2
 0, 134OD25-23, 134OD25-25, 134OD25-27, 134OD25-2
 8, 134OD25-30, 134OD25-32, 134OD25-33, 134OD25-3
 4, 134OD25-35, 134OD25-36, 134OD25-37, 134OD25-3
 8, 134OD25-40, 134OD25-41, 134OD25-42, 134OD25-4
 3, 134OD25-46, 134OD25-49, 134TD25-1, 134TD25-2, 1
 34TD25-4, 134TD25-5, 134TD25-6, F25-10, IX35-1, IX
 35-8, IX35-9, IX35-12, IX35-13, OX24-5, OX24-7, OX
 24-8, OX25-1, OX25-2, PZ35-4, PZ35-5, PZ35-6, TZ-
 1, TZ-2, TZ-3, TZ-4, TZ-5, TZ-6, TZ-7, TZ24-2, TZ2
 4-3, TZ24-5, TZ24-6, TZ24-7, TZ24-9, TZ24-11, TZ24
 -12, TZ24-13, TZ24-14, TZ24-16, TZ25-2およびTZ25-6
 である。

【0058】特に好ましい化合物は123TA14-2, 124OD35-12, 124OD35-15, 124OD35-13, 124TD35-6, 134OD25-9, 134OD25-10, 134OD25-11, 134OD25-15, 134OD25-1
 4, 134OD25-23, 134OD25-28, 134OD25-27, 134OD25-3
 2, 134OD25-40, 134OD25-46, 134TD25-1, 134TD25-4, 1
 34TD25-5, F25-10, IX35-1, IX35-13, IX35-8, IX35-
 9, OX24-5, OX24-8, PZ35-4, PZ35-5, TZ-1, TZ-2, TZ-*



(式中、H a 1 はハロゲンを示し、その他の記号は前記と同義)

例えばSynthesis, 112 (1990) またはTetrahedron Lett., 30, 5285 (1989)記載の方法によって、まずクロロアセトフェノン(2)をアミノアセトフェノン(4)に変換する。(4)は酸ハライドでアシル化後、オキシ塩化リン、ボリリン酸、三塩化リン、ジメチルジクロルシラン等で※

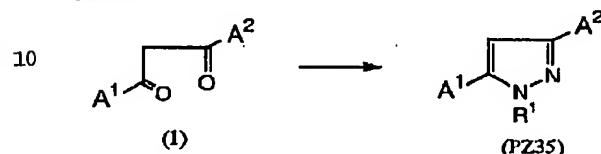


(式中、Xはハロゲンまたはトルエンスルホニルオキシ(以下、OTsとする)であり、その他の記号は前記と同義)

例えばJ. Heterocycl. Chem., 28, 673 (1991) 記載の方法に従って、2-ハロアセトフェノン(2) (例えば2-ブロモアセトフェノン)とチオアミド(7)を、アルコール、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、室温ないし溶媒の還流温度で反応させると2位および4位にA¹およびA²を有するチアゾール誘導体(TZ24)に導く事が出

* 3, TZ-4, TZ-7, TZ24-3, TZ24-6およびTZ24-11である。
 【0059】本発明に係る化合物(I)は、例えば次の方法で合成する事が出来る。市販試薬として入手可能であるか、表1～28記載に記載された文献の方法を応用して合成することができる。特に記載無き場合は例えば次の方法で合成する事が出来る。

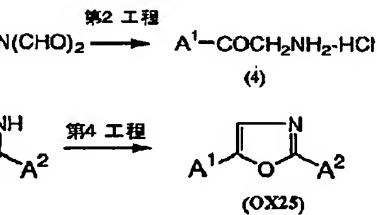
【0060】1) ピラゾール誘導体(PZ35)の合成
 【化3】



(式中、各記号は前記と同義)

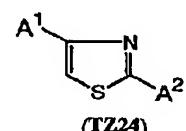
1, 3-ジケトン(1)とヒドラジンを溶媒中加温し、ピラゾール誘導体(PZ35)を得る事が出来る。溶媒はアルコール等を用いればよい。反応温度は室温ないし溶媒の還流温度で行えばよい。

【0061】2) オキサゾール誘導体(OX25)の合成
 【化4】



30※ 閉環しオキサゾール体(OX25)を得る事が出来る。溶媒は使用しないか、あるいはアセトニトリル、ジメチルホルムアミドまたはトルエン等を用いればよく、反応温度は室温ないし溶媒の還流温度で行えばよい。

【0062】3) チアゾール誘導体(TZ24)の合成
 【化5】



来る。

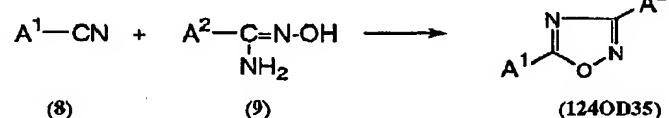
【0063】以下の方法でも合成出来る。Synth. Commun., 28, 2371 (1998) 記載の方法により、アセトフェノンをトシレート体(2: X=OTs)とし、チオアミド(7)と反応させる。溶媒は、塩化メチレン、メタノールまたはエタノール等を使用すればよく、反応温度は室温ないし溶媒の還流温度で行う。

【化6】



(式中、各記号は前記と同義)

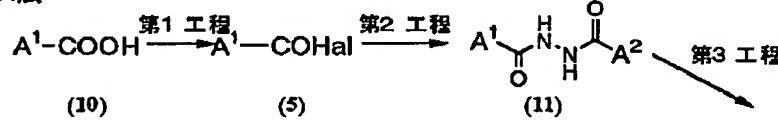
2位および5位にA¹およびA²を有するチアゾール誘導体(TZ25)は、例えばCollect. Czech. Chem., 58, 2720 (1993)記載の方法に従って、ケトアミド体(6)とローソン*



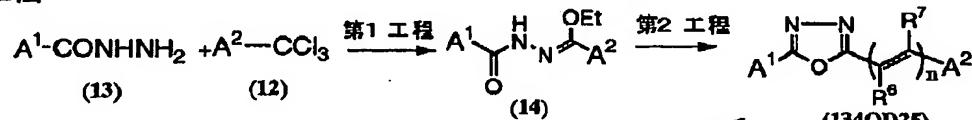
(式中、各記号は前記と同義)

例えばTetrahedron 46, 3941 (1990)記載の方法に従って、塩化亜鉛存在下、アミドオキシム(9)とニトリル(8)より1, 2, 4-オキサジアゾール(1240D35)を合成する事が出来る。溶媒は、酢酸エチル、酢酸ブチルなどが※

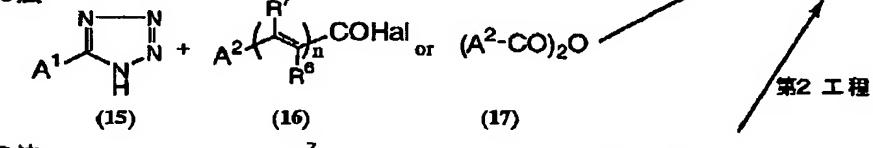
A法



B法



C法



D法



(式中、H a 1はハロゲンであり、nは0または1であり、その他の各記号は前記と同義)

[A法] (10 → 5 → 11 → 1240D25)

化合物(1240D25)の合成は、例えばJ. Org. Chem., 58, 2628 (1993)記載の方法で実施することが出来る。

第1工程：原料がカルボン酸の場合は、まず塩化チオニルや塩化オキザリル等で酸ハロゲン化物(5)に変換する。

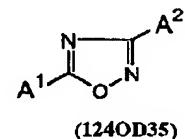
第2工程：(5)にヒドラシン-水和物を反応させると、中間体の1, 2-ビスベンゾイルヒドラシン(11)が得られる。反応は、塩化メチレン溶媒が好ましく、氷冷ないし溶媒の還流温度で行う。

第3工程：(11)をオキシ塩化リン、ボリリン酸、三塩化

*ン試薬を反応させ合成することができる。溶媒は、ベンゼン、トルエン、キシレンまたはジオキサン等を使用すればよく、反応温度は室温ないし溶媒の還流温度で行う。

【0064】4) 1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体(1240D35)の合成

【化7】



※用いられる。反応温度は室温ないし溶媒の還流温度で行う。

【0065】5) 1, 3, 4-オキサジアゾール誘導体(1340D25)の合成

【化8】

リン、ジメチルジクロロシランで閉環し1340D25とする。溶媒は使用しないか、あるいはアセトニトリル、ジ

40 メチルホルムアミド、トルエン等を使用すればよく、反応温度は室温ないし150°Cまでが望ましい。

【0066】[B法] (12 + 13 → 14 → 1340D25)

B法は、例えばSynthesis, 946 (1979)の方法にしたがって合成する。即ち、フェニルトリクロルメタン(12)とヒドラジド(13)を塩基存在下、アルコール溶媒中加熱還流し1340D25を得る。本反応は、塩基として炭酸ナトリウムならびにビリジン等を用いればよく、溶媒はメタノール、エタノール等のアルコール類を用いることができる。未閉環中間体(14)が残存した場合は、パラトルエンスルホン酸等の酸触媒下、ジメチルホルムアミド溶媒中

ることに起因する血中脂質異常、動脈硬化性疾患およびそれに伴う様々な循環器系疾患の予防および/または治療に有用である。適応可能な疾患として具体的には、低HDL血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、動脈硬化症、心筋梗塞、高尿酸血症、冠動脈疾患、虚血性心疾患、角膜混濁、脳血管障害、遺伝性HDL欠損症 (Tangier病、魚眼病等) 等が挙げられる。

【0074】本発明に係る化合物をアボA I 発現亢進剤として投与する場合、経口的、非経口的のいずれの方法でも投与することができる。経口投与は常法に従って錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、丸剤、液剤、シロップ剤、パッカル剤または舌下剤等の通常用いられる剤型に調製して投与すればよい。非経口投与は、例えば筋肉内投与、静脈内投与等の注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等、通常用いられるいずれの剤型でも好適に投与することができる。

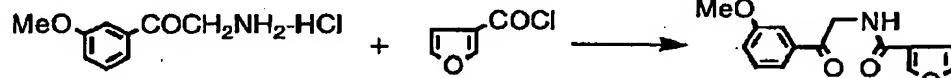
【0075】本発明に係る化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤、希釈剤等の各種医薬用添加剤とを必要に応じて混合し医薬製剤とすることができる。注射剤の場合には適当な担体と共に滅菌処理を行なって製剤とすればよい。具体的には、賦形剤としては乳糖、白糖、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウムもしくは結晶セルロース等、結合剤としてはメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロビルセルロース、ゼラチンもしくはポリビニルピロリドン等、崩壊剤としてはカルボキシメチル*



2-ブロム-3'-メトキシアセトフェノン(2.291g, 1.000mmol)、ジホルミルイミドナトリウム(1.102g, 11.60mmol)とアセトニトリル(5ml)の懸濁液を室温で2時間、更に60°Cにて2時間攪拌した。反応液の不溶物を濾去し、濾液は溶媒を減圧留去し、残渣は精製することなく5%塩酸エタノール(25ml)を加え室温にて24時間放置した。反応液から溶媒を減圧留去して得られた析出晶をイソプロピルエーテル、次いで酢酸エチルで洗浄し粗結晶4-1(1.869g, 92.7%)を得た。

NMR(DMSO-d₆): 3.85(3H, s), 4.59(2H, s), 7.27-7.35(1H, m), 7.45-7.56(2H, m), 7.58-7.65(1H, m), 8.42(3H, br)

【0078】参考例2 3-フロイルクロライド(5-1)※



4-1(1.008g, 5.00mmol)のビリジン(4ml)溶液に、氷冷下5-1(0.685g, 5.25mmol)を滴下した後、同温度にて3時間、更に室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、

* セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末もしくはラウリル硫酸ナトリウム等、滑沢剤としてはタルク、ステアリン酸マグネシウムもしくはマクロゴール等が挙げられる。坐剤の基剤としてはカカオ脂、マクロゴールもしくはメチルセルロース等を用いることができる。また、液剤もしくは乳濁性、懸濁性の注射剤として調製する場合には通常使用されている溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、安定化剤、保存剤、等張剤等を適宜添加しても良く、経口投与の場合には着色剤、芳香剤等を加えても良い。

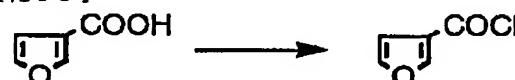
【0076】本発明に係る化合物のアボA I 発現亢進剤としての投与量は、患者の年齢、体重、疾病の種類や程度、投与経路等を考慮した上で設定することが望ましいが、成人に経口投与する場合、通常1～100mg/kg/日であり、好ましくは5～30mg/kg/日の範囲内である。非経口投与の場合には投与経路により大きく異なるが、通常0.1～10mg/kg/日であり、好ましく1～5mg/kg/日の範囲内である。これを1日1回～数回に分けて投与すれば良い。以下に実施例を示し、本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

【0077】

【実施例】参考例1 2-アミノ-3'-メトキシアセトフェノン塩酸塩(4-1)

【化12】

※【化13】

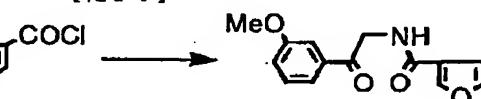


3-フランカルボン酸(11.21g, 10.0mmol)に塩化チオニル(14.5ml, 20.0mmol)を加えて40°Cにて2時間30分攪拌した。反応生成物は、減圧蒸留により精製し、無色結晶の3-フロイルクロライド5-1(11.89g, 91.0%)を得た。(注意: 5-1は強い刺激臭あり)

沸点 68-72°C(3325 Pa)

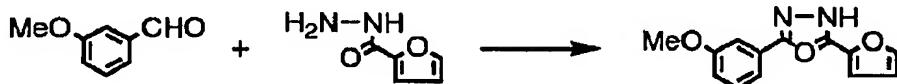
【0079】参考例3 N-(3'-メトキシフェナジル)-3-フランアミド(6-1)

【化14】

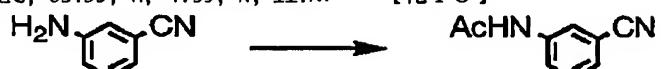


残渣に水と飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。粗結晶

を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し淡黄色ブリズム結晶6-1 (970mg, 74.8%)を得た。融点 86-88°C
元素分析C₁₁H₁₁N₂O-0.1H₂O 計算値C, 64.41; H, 5.10;
N, 5.37; 実測値C, 64.50; H, 4.99; N, 5.45
NMR(CDCl₃): 3.88(3H, s), 4.90(2H, d, J=4.2), 6.73
(1H, dd, J=0.9 and 2.1), 6.90(1H, br), 7.15-7.22(1H*



2-フロイリルヒドラジド(2.522g, 20.00mmol)のエタノール溶液(20ml)に、m-アニスアルデヒド(2.43ml, 19.97mmol)を室温にて滴下し4時間攪拌後、一晩放置した。反応液より析出した結晶を濾取し、95%エタノールで洗浄し無色ブリズム結晶21-1 (4.436g, 90.8%)を得た。融点 156-157°C
元素分析C₁₁H₁₁N₂O 計算値C, 63.93; H, 4.95; N, 11.3%



3-アミノベンゾニトリル(2.50, 21.16mmol)に無水酢酸(10ml, 105.98mmol)を室温下加え同温度にて1時間攪拌した後、残った試薬を減圧留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層は水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。抽出物は、イソプロピルエーテルで洗浄し淡褐色結晶(3.266g, 96.3%)を得た。融点 120-123°C

★



3-アセトアミドベンゾニトリル(2.883g, 18.00mmol)のトルエン(36ml)溶液にトリメチルシリルアジド(4.8ml, 36.16mmol)と酸化ジ-n-ブチルスズ(0.448g, 1.80mmol)を加え、16時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残渣にメタノールを加え更に減圧留去した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム(1.81g, 21.55mmol)水で抽出し酢酸エチルで洗浄した。アルカリ水溶液は塩酸酸性とした。析出晶を濾取後エタノールで洗浄し15-1 (2.033g, 55.6%)*40



m-トルイル酸(10.89g, 80.0mmol)に塩化チオニル(18.0ml, 248.1mmol)を加えて40°Cにて3時間攪拌した後、過剰の塩化チオニルを減圧下除去した。粗m-トルイル酸クロライドの乾燥塩化メチレン(44ml)溶液に、ヒドラジン-水和物(11.5ml, 237.08mmol)を室温にて1時間30分で滴下した後、1時間攪拌した。反応液に水を加え、

* H, m), 7.43(1H, t, J=7.8), 7.48(1H, t, J=1.8), 7.53(1H, t, J=1.8), 7.61(1H, d, J=7.5), 8.00-8.05(1H, m)

【0080】参考例4 2-フロイリル-(3-メトキシベンジリデン)ヒドラジド(21-1)
【化15】

※47: 実測値C, 63.69; H, 4.98; N, 11.41
NMR(CDCl₃): 3.87(3H, s), 6.58(1H, dd, J=1.5 and 3.3), 6.94-7.01(1H, m), 7.24-7.44(4H, m), 7.47-7.57(1H, m), 8.24(1H, s), 9.39(1H, br)

【0081】参考例5 3-アセトアミドベンゾニトリル
【化16】

★元素分析C₉H₉N₂O 計算値C, 67.49; H, 5.03; N, 17.49;
実測値C, 67.47; H, 5.01; N, 17.57
NMR(CDCl₃): 2.21(3H, s), 7.35-7.47(3H, m), 7.67-7.75(1H, m), 7.92(1H, br)

【0082】参考例6 N-[3-(5-テトラゾイルフェニル)]アセトアミド(15-1)
【化17】

★%を得た。融点 250-260°C(dec)
元素分析C₁₁H₁₁N₅O 計算値C, 53.20; H, 4.46; N, 34.46;
実測値C, 53.25; H, 4.40; N, 33.52
NMR(DMSO d-6): 2.09(3H, s), 5.20(1H, t, J=7.8), 7.62-7.78(2H, m), 8.39(1H, t, J=1.8), 10.20(1H, s)

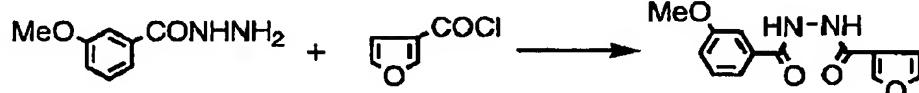
【0083】参考例7 1,2-ビス(3-メチルフェニル)ヒドラジン(11-1)
【化18】

析出晶を濾取後エタノールで洗浄し15-1 (2.033g, 55.6%)*40
元素分析C₁₆H₁₆N₂O₂ 計算値C, 71.62; H, 6.01; N, 10.44; 実測値C, 71.27; H, 5.77; N, 10.61
NMR(DMSO d-6): 2.39(6H, s), 7.37-7.45(4H, m), 7.68

79

-7.78(4H, m), 10.29(2H, br)

【0084】参考例8 ピス[(3-フロイル)-(3*)

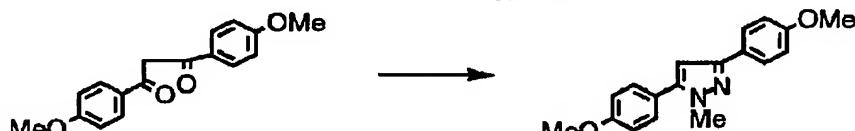
* -メトキシベンゾイル]ヒドラジン(18-1)
【化19】

m-アニス酸ヒドラジド(1.255g, 7.552mmol)のビリジン(4mL)溶液に、氷冷下5-1(1.035g, 7.929mmol)を滴下した後、同温度にて4時間、更に室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、析出した結晶を酢酸エチル次いでイソプロピルエーテルで洗浄後、更にイソプロパノールより再結晶して無色針状結晶の18-1(1.578g, 80.3%)を得た。融点 211-212°C

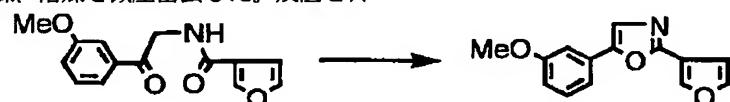
元素分析C₁₃H₁₂N₂O₄-0.5H₂O 計算値C, 57.99; H, 4.87; N, 10.40; 実測値C, 57.79; H, 4.83; N, 10.61
NMR(DMSO d-6): 3.82(3H, s), 6.93(1H, d, J=1.8), 7.11-7.23(1H, m), 7.38-7.56(3H, m), 7.80(1H, d, J=1.8), 8.30(1H, d, J=0.9), 10.23(1H, br), 10.42(1H, b)

r)

※



1,3-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ブロバンジオン(14.2g, 5.0mmol)のエタノール(10mL)溶液中へ炭酸水素ナトリウム(1.68g, 20.0mmol)とメチルヒドラジン硫酸塩(1.44g, 10.0mmol)を加え、3時間加熱還流した。反応液より溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルムに溶解した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣を★



6-1(778mg, 3.00mmol)とオキシ塩化リン(7.8mL, 83.68mmol)の懸濁液を100°Cにて1時間攪拌した。オキシ塩化リンを減圧下留去した後、残渣に氷を加え、濃アンモニア水で中和し酢酸エチルで抽出した。抽出層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン(1:3))で精製し、更にイソ☆

★メタノールより再結晶し無色ブリズム結晶のPZ35-4(1.42g, 96.6%)を得た。

融点 107-108°C

【0087】実施例2 2-(3-フリル)-5-(3-メトキシフェニル)オキサゾール(OX25-2)

30 【化21】

30 【化21】

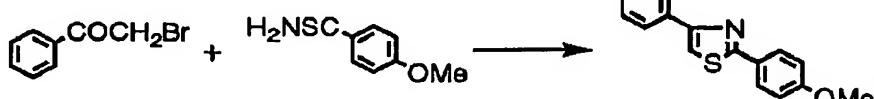
★プロピルエーテルより再結晶し淡黄色ブリズム結晶OX25-2(662mg, 85.9%)を得た。

融点 88-90°C

【0088】実施例3 2-(4-メトキシフェニル)-4-フェニルチアゾール(TZ24-5)

40 【化22】

40 【化22】

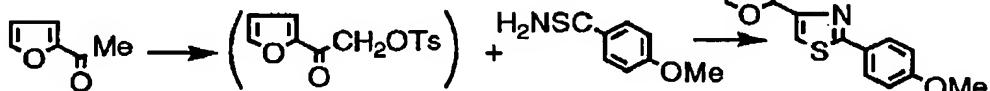


α-ブロムアセトフェノン(3.981g, 20.00mmol)、4-メトキシチオベンズアミド(3.345g, 20.00mmol)と乾燥エタノール(40mL)の懸濁液を50°Cにて2時間攪拌し

た。溶媒を減圧留去した後、残渣に水を加え4N-水酸化ナトリウムで弱アルカリ性としたのち、酢酸エチルで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マ

グネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製し、更に酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し淡黄色ブリズム結晶TZ24-5(4.786g, 89.5%)を得た。

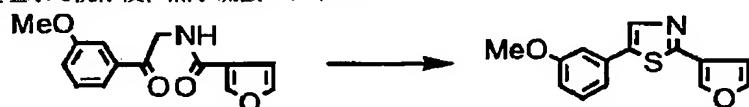
* 【化23】



2-アセチルフラン(0.661g, 6.00mmol)、ヒドロキシ(トリルオキシ)ヨードベンゼン(Koser's Reagent, 2.35g, 6.00mmol)と乾燥塩化メチレン(12ml)の懸濁液を室温にて16時間攪拌し溶媒を減圧留去した。残渣に4-メトキシチオベンズアミド(1.00g, 6.00mmol)と乾燥エタノール(24ml)を加え、4時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、残渣に水を加えエーテルで抽出した。エーテル層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム

10※ウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(トルエン)で溶出させた粗結晶をイソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶し淡褐色結晶TZ24-6(668mg, 43.4%)を得た。融点 77-78°C
【0090】実施例5 2-(3-フリル)-5-(3-メトキシフェニル)チアゾール(TZ25-6)

* 【化24】

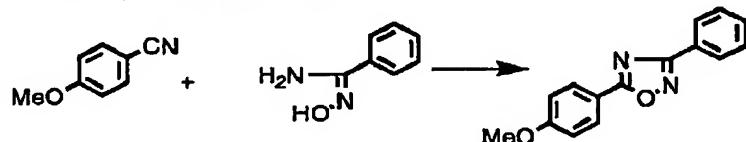


6-1(1.063g, 4.00mmol)、ローソン試薬(2.10g, 5.19mmol)と乾燥キシリレン(20ml)の懸濁液を1時間30分加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣を中性アルミナとシリカゲルのクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:4)で溶出し、更に

★イソプロピルエーテルより再結晶し淡褐色ブリズム結晶TZ25-6(681mg, 66.1%)を得た。

融点 61-62°C

【0091】実施例6 5-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール(1240D35-12)
* 【化25】



ベンズアミドキシム(9.04g, 66.40mmol)、塩化亜鉛(27.15g, 199.22mmol)、酢酸ブチル(68ml)の懸濁液に、アニスニトリル-8-1(8.84g, 66.39mmol)と塩化水素-酢酸エチル溶液(4M, 17.1ml, 68.40mmol)を加え130°Cにて3時間加熱還流した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣

★をシリカゲルクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:9)で溶出し1240D35-12を得た。これを更にイソプロピルエーテルより再結晶し無色ブリズム結晶(3.779g, 22.6%)とした。融点 97-98°C

【0092】実施例7 2,5-ビス(3-トルイル)-1,3,4-オキサジアゾール(1340D25-40)
* 【化26】



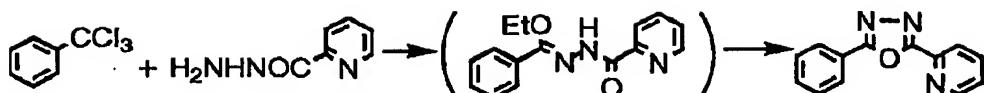
11-1(5.37g, 20.01mmol)とオキシ塩化リン(18.7ml, 20.6mmol)の懸濁液を130°Cにて30分間攪拌した。オキシ塩化リンを減圧下留去した後、残渣に水を加え、濃アンモニア水で中和しクロロホルムで抽出した。クロロホルム層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲル

クロマト(クロロホルム)で精製し、更に酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し無色ブリズム結晶1340D25-40(2.996g, 59.8%)を得た。

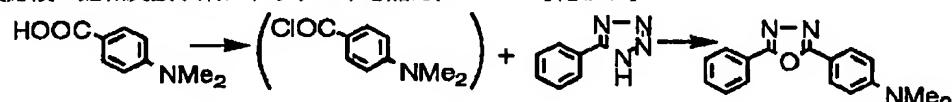
融点 82-83°C

【0093】実施例8 2-(2-ビリジル)-5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール(1340D25-46)
50

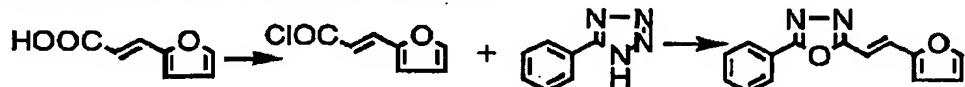
【化27】



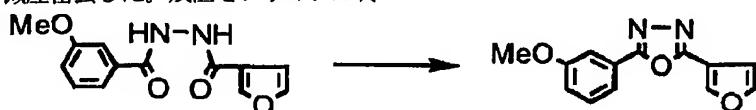
フェニルトリクロルメタン (7.82g, 40.00mmol)、 α -ピコリン酸ヒドラジド (5.48g, 39.96mmol)、炭酸ナトリウム (4.02g, 37.93mmol) と乾燥エタノール (100ml) 懸濁液を6時間加熱還流した。反応液から無機物を濾去した後、溶媒を減圧留去した。反応残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。中間体粗生成物に、パラトルエンスルホン酸水和物 (0.761g, 4.00mmol) と乾燥ジメチルホルムアミド (20ml) を加え、130°Cにて2時間加熱攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、*



4-ジメチルアミノフェニルカルボン酸 (1.652g, 10.00mmol)、乾燥ジメチルホルムアミド (0.039ml, 0.05mmol) と乾燥塩化メチレン (5ml) の懸濁液に、塩化オキサジアリル (1.05ml, 12.04mmol) を室温にて10分で滴下した後、1時間攪拌し溶媒を減圧留去した。反応生成物に乾燥ビリジン (0.81ml, 10.01mmol)、5-フェニルテトラゾール (1.462g, 10.00mmol) と乾燥アセトニトリル (5ml) を加え、2時間30分加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲル*



3-(2-フリル)アクリル酸 (1.381g, 10.00mmol)、塩化チオニル (0.80ml, 11.03mmol)、ジメチルホルムアミド (0.039ml, 0.50mmol)、アセトニトリル (1.4ml) の懸濁液を室温にて3時間攪拌した。生成物に直ちに5-フェニルテトラゾール (1.462g, 10.00mmol) を加え、室温にて1時間、更に100°Cで3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲル★



18-1 (5.04g, 19.37mmol) とオキシ塩化リン (18.0ml, 19.31mmol) の懸濁液を100°Cにて1時間30分間攪拌した。オキシ塩化リンを減圧下留去した後、残渣に水を

* 酢酸エチルで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣を中性アルミナとシリカゲルのクロマトグラフィー (ヘキサン-クロロホルム (1:4)) で精製し、更に酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し無色ブリズム結晶1340D25-46 (3.036g, 36.1%)を得た。融点 127-128°C

【0094】実施例9 2-(4-ジメチルアミノフェニル)-5-フェニル1,3,4-オキサジアゾール (1340D25-15)

【化28】

※ 烘、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-クロロホルム (1:15) で溶出し、更に酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し淡黄色ブリズム結晶1340D25-15 (422mg, 15.9%)を得た。融点 135-140°C

【0095】実施例10 2-[2-(2-フリル)ビニル]-5-[1,3,4]-オキサジアゾール (1340D25-23)

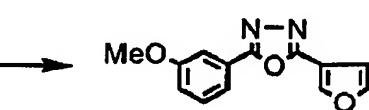
【化29】



★ クロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン (1:3)) で精製し、更に9.5%エタノールより再結晶し淡黄色ブリズム結晶1340D25-23 (653mg, 27.4%)を得た。融点 131-132°C

【0096】実施例11 2-(3-フリル)-5-(3-メトキシフェニル)-[1,3,4]-オキサジアゾール (1340D25-32)

【化30】



加え、濃アンモニア水で中和し酢酸エチルで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロ

マトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:3)で134OD25-32を溶出した。粗結晶をイソプロピルエーテルより再結晶し無色ブリズム結晶(4.34g, 92.5%)とした。融点 70-71°C

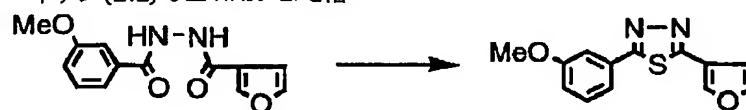


134OD25-32(1.211mg, 5.00mmol)とチオ尿素(1.00g, 13.14mmol)のテトラヒドロフラン(5ml)懸濁液を封管中150°Cにて24時間加熱した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:1)で124TA35-17を溶

* 【化31】

* 【0097】実施例12 3-(3-フリル)-5-(3-メトキシフェニル)-[1,2,4]-トリアゾール(124TA35-17)

【化31】

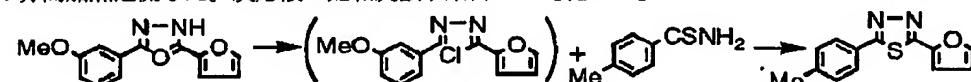


18-1 (1.562g, 6.00mmol)、五硫化リン(1.80g, 8.10mmol)と乾燥ビリジン(12ml)の懸濁液を100°Cにて9時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に水を加え4M-水酸化ナトリウムで弱アルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出した未閉環体を含む混合物(2.529g)は、パラトルエンスルホン酸水和物(0.395g, 2.08mmol)と乾燥トルエン(25ml)を加え、30分間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素

※出後、酢酸エチルより再結晶した(471mg, 39.1%)。融点 169-171°C

* 【0098】実施例13 2-(3-フリル)-5-(3-メトキシフェニル)-[1,3,4]-チアジアゾール(134TD25-2)

【化32】



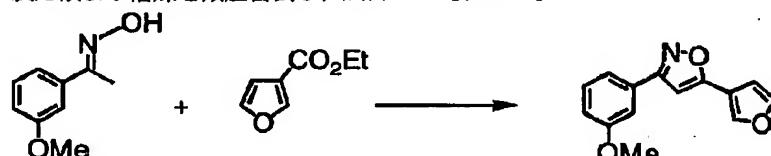
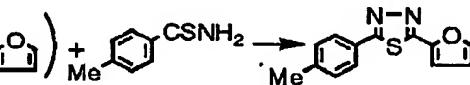
21-1(2.931g, 12.00mmol)に塩化チオニル(1.04ml, 14.34mmol)とベンゼン(12ml)を加えた懸濁液を6時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残渣に熱石油エーテルを加え、溶解した部分のみを分離後、溶媒を減圧留去した。粗生成物(1.521g)、4-メチルチオベンズアミド(0.875g, 5.786mmol)と乾燥エタノール(20ml)を室温にて30時間攪拌した。反応液より溶媒を減圧留去し、残

20★ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン(1:3))で精製後、更に95%エタノールより再結晶し134TD25-2(0.820g, 52.9%)を得た。

融点 75.5-76.5°C

* 【0099】実施例14 2-(2-フリル)-5-[1,3,4]-チアジアゾール(134TD25-5)

【化33】



1-(3-メトキシフェニル)エタノンオキシム(1.65g, 0.01mol)をTHF(55mL)にとかし、氷冷下n-ブチルリチウム(1.6Mヘキサン溶液、14mL)を滴下した。その後同温で30分攪拌した後、フラン-3-カルボン酸エチルエステル(0.7g, 5mmol)のTHF溶液(10mL)

をゆっくり加えた。氷温下1時間攪拌した後、5N塩酸(18mL)を一度に加え、混合物を1時間還流した。放冷後反応液を氷の中にそそぎ込み、炭酸水素ナトリウムでアルカリ性としたのち、エーテルで抽出した。反応生成物からシリカゲルクロマト(82g、酢酸エチル-ヘキサン=

1: 4) でまずIX35-9を主に含む混合物を取り出した。混合物はさらにシリカゲルクロマト(90g, トルエン)で精製し、無色結晶のIX35-9(480mg)を得た。これをさらにアセトン-ヘキサンで再結晶し、無色結晶とした。

* 融点 36-37°C

【0101】以下、同様にしてその他の化合物(I)を合成した。以下に物理恒数を示す。

【0102】

【表29】

化合物	融点(°C)	分子式	分析値(計算)	分析値(実測)	NMR
124OD35-12	96-96.5	C16H12N2O2	C, 71.42; H, 4.73; N, 11.10	C, 71.40; H, 4.8 (CDCl ₃) 3.91 (3H, s), 7.04 (2H, d, J=8.7), 7.45-7.55 (3H, m), 8.11-8.21 (2H, m), 8.17 (2H, d, J=8.7)	
134OD25-14	120-122	C16H12N2OS	C, 67.14; H, 4.51; N, 10.44; S, 11.95	C, 67.28; H, 4.4 (CDCl ₃) 2.55 (3H, s), 7.36 (2H, d, J=8.4), 7.49-7.59 (3H, m), 8.11-8.21 (2H, m), 8.17 (2H, d, J=8.4), 8.10-8.18 (2H, m)	
134OD25-15	135-140	C16H11N3O	C, 72.43; H, 5.70; N, 15.84	C, 72.20; H, 5.7 (CDCl ₃) 3.06 (3H, s), 3.07 (3H, s), 6.77 (2H, d, J=9.0), 7.47-7.56 (3H, m), 7.99 (2H, d, J=9.0), 8.08-8.16 (2H, m)	
134OD25-23	127-130	C14H10N2O2	C, 70.58; H, 4.23; N, 11.76	C, 70.59; H, 4.1 (CDCl ₃) 6.60 (1H, dd, J=2.1 and 3.3), 6.63 (1H, d, J=3.3), 6.98 (1H, d, J=16.2), 7.40 (1H, d, J=16.2), 7.46-7.60 (4H, m), 8.05-8.17 (2H, m)	
134OD25-27	261-263	C16H11N3O	C, 73.55; H, 4.24; N, 16.08	C, 73.46; H, 4.1 (CDCl ₃) 7.08-7.18 (4H, m), 7.25-7.33 (4H, m), 7.34 (1H, s), 7.52 (1H, dd, J=12 and 8.4), 7.61-7.75 (4H, m), 8.10-8.22 (2H, m), 12.32 (1H, s)	
134OD25-28	148-149	C16H10N2O2	C, 73.27; H, 3.84; N, 10.68	C, 73.22; H, 3.8 (CDCl ₃) 7.31-7.75 (8H, m), 8.14-8.22 (2H, m), 4. N, 10.74	
134OD25-32	70-71	C13H10N2O	C, 64.46; H, 4.16; N, 11.66	C, 64.45; H, 4.1 (CDCl ₃) 3.90 (3H, s), 6.89 (1H, dd, J=0.9 and 2.1), 7.06-7.13 (3H, m), 7.43 (1H, t, J=7.8), 7.57 (1H, t, J=1.8), 7.61 (1H, t, J=1.8)	
134OD25-40	82-83	C16H14N2O	C, 76.78; H, 5.64; N, 11.19	C, 76.97; H, 5.4 (CDCl ₃) 2.46 (6H, s), 7.33-7.47 (4H, m), 7.91-8.01 (4H, m), 4. N, 11.23	
134OD25-46	121-124	C13H9N3O	C, 69.95; H, 4.06; N, 13.82	C, 70.15; H, 4.1 (CDCl ₃) 7.45-7.59 (4H, m), 7.86-7.97 (1H, m), 8.19-8.26 (2H, m), 8.33 (1H, d, J=7.8), 8.83 (1H, d, J=4.2)	
134TD25-2	75.5-76.5	C13H10N2O	C, 60.45; H, 3.90; N, 10.85; S, 12.41	C, 60.28; H, 4.1 (CDCl ₃) 3.90 (3H, s), 6.93 (1H, dd, J=0.9 and 1.8), 7.01-7.02 (2H, m), 8.17 (1H, dd, J=0.9 and 1.5), 7.72 (2H, m), 8.17 (1H, dd, J=0.9 and 1.5)	
134TD25-5	110-113	C13H10N2O	C, 64.44; H, 4.16; N, 11.65; S, 12.23	C, 64.48; H, 4.2 (CDCl ₃) 2.49 (3H, s), 6.60 (1H, dd, J=1.8 and 3.3), 7.19-7.29 (1H, m), 7.30 (2H, d, J=8.1), 7.69-7.83 (1H, m), 7.89 (2H, d, J=8.1)	

【0103】

【表30】

IX35-8	165-166	C17H15NO ₃	C, 72.58, H, 5.37; N, C, 72.12, H, 5.3 4.98 1; N, 5.17	CDCl ₃ 387(6H, s, 6.66(1H, s), 7.00(4H, d, J=9.0, 7.7 7(2H, d, J=9.0, 7.80(2H, d, J=9.0)
OX25-2	88-90	C14H11NO ₃	C, 69.70, H, 4.60; N, C, 69.25, H, 4.5 5.81 5; N, 6.08	CDCl ₃ 388(3H, s, 6.85(6.98(2H, m), 7.18(7.24(1H, m), 727.73(2H, m), 7.37(1H, s), 7.52(1H, t, J=18, 8.10(1H, d, J=0.6)
PZ35-4	107-108	C18H18N2O ₂	C, 73.45, H, 6.16; N, C, 73.39, H, 6.3 9.52 9; N, 9.70	CDCl ₃ 384(3H, s, 3.87(2H, s), 3.89(3H, s, 6.48(1H, s), 6.94(2H, d, J=9.0, 7.00(2H, d, J=8.6, 7.39(2H, d, J=8 9, 7.75(2H, d, J=9.0)
TZ-2	139-141	C14H11NO ₃	C, 62.11; H, 4.09; N, C, 62.00; H, 4.1 20.68; Cl, 13.69 5; N, 20.83; Cl, 9.0 12.98	CDCl ₃ 244(3H, s, 7.33(2H, d, J=7.8, 7.55(2H, d, J=7.8, 9.0, 8.13(2H, d, J=7.8, 8.16(2H, d, J=9.0)
TZ-3	102-103	C14H12N4	C, 71.17, H, 5.12; N, C, 71.29, H, 5.1 23.71 3; N, 2.87	CDCl ₃ 245(3H, s, 7.37(2H, d, J=8.7, 7.46-7.58(3H, m), 8.07(2H, d, J=8.7, 8.22-8.29(2H, m)
TZ-4	161-163	C13H8N4O2	C, 53.63; H, 2.77; N, C, 53.58; H, 2.8 19.24; Cl, 24.35 9; N, 18.55; Cl, 9; N, 18.55, Cl, 9 23.36	CDCl ₃ 75(12H, d, J=8.7, 7.56(2H, d, J=8.7, 8.15(2H, d, J=8.7, 8.18(2H, d, J=8.7)
TZ-7	101-101.5	C14H12N4O	C, 66.55, H, 4.73; N, C, 66.72, H, 4.7 22.21 3; N, 22.22	CDCl ₃ 390(3H, s, 7.07(2H, d, J=9.0, 7.48-7.57(3H, m), 8.11(2H, d, J=9.0, 8.22-8.29(2H, m)
TZ25-6	59.5-60.5	C14H11NO ₂	C, 65.35, H, 4.31; N, C, 65.33, H, 4.2 5.44; S, 12.46 6; N, 5.60; S, 12.9 and 1.8; 7.10(1H, t, J=2.4, 7.13-7.20(1H, m), 7.33(1 H, t, J=7.8, 7.50(1H, t, J=1.5, 7.94(1H, s), 8.01(1H, d d, J=9 and 1.5)	CDCl ₃ 387(3H, s, 6.85(6.98(1H, m), 6.88(1H, d, J=9 4, 7.13(2H, d, J=9.0, 8.22-8.29(2H, m)
TZ24-11	111-112	C15H12N2O ₂	C, 67.15, H, 4.51; N, C, 67.15, H, 4.3 10.44; S, 11.95 5; N, 10.22; S, 1 1.78	CDCl ₃ 388(3H, s, 6.98(2H, d, J=9.0, 7.22-7.26(1H, m), 7.77-7.83(1H, m), 7.97-8.04(3H, m), 8.26(1H, d, J=8.1, 8.62-8.64(1H, m)
TZ24-6	77-78	C14H11NO ₂		CDCl ₃ 387(3H, s, 6.50(1H, d, J=1.8 and 3.3, 6.87(1H, d, J=3.3, 6.96(2H, d, J=9.0, 7.35(1H, s), 7.46(1H, m), 7.55(2H, d, J=9.0)

【0104】試験例1 ヒトアボA1産生遺伝子プロモーター機能亢進作用
ヒトアボA1産生遺伝子のプロモーター領域を単離し、それをホタルルシフェラーゼ構造遺伝子のすぐ上流につないだリポータープラスミドを作成した。それとネオマイシン耐性を付与するマーカープラスミドをヒト肝癌由来株化細胞であるHePG2細胞にコートランスフェクトし、10%牛胎児血清を含むDMEM培地にG418（最終濃度0.7mg/ml、Gibco社製）を添加した選択培地で培養することにより、そのリポーター分子の安定発現株を樹立した。この細胞株を96-ウェル

の培養プレートにウェル当たり5万個となるようにシードし、48時間37°C、5%の炭酸ガス濃度下で培養した。その後、DMSOに溶解した本発明に係る化合物を終濃度0~10μg/mlとなるように添加した。さらに24時間培養後、細胞にルシフェラーゼ活性用試薬（ピッカジーンL T 7.5（登録商標）東洋インキ製造株式会社製）を添加、ルシフェラーゼ活性をルミノメーター（Wallac社製MicroBetaTM TRILUX、1秒/ウェル）にて測定した。ルシフェラーゼ活性をコントロール（本発明に係る化合物は添加せず、DMSOのみ添加）に対して2倍増強する化合物濃度を最小有効用量（ME

D) と設定した。結果を表31に示す。

【0105】

化合物	MED(μM)
123TA14-2	0.59
124OD35-12	0.07
124OD35-15	0.18
124OD35-13	0.7
124TD35-6	0.93
134OD25-9	0.22
134OD25-10	0.91
134OD25-11	0.74
134OD25-15	0.27
134OD25-14	0.56
134OD25-23	0.82
134OD25-28	1.1
134OD25-27	2.4
134OD25-32	2.8
134OD25-34	1.5
134OD25-40	0.17
134OD25-46	0.37
134TD25-1	0.89

*【表31】

134TD25-4	0.58
134TD25-5	0.98
F25-10	2.5
IX35-1	0.75
IX35-8	0.5
IX35-9	0.53
OX24-5	0.32
OX24-8	2.9
PZ35-4	0.41
PZ35-5	1.6
TZ-1	0.88
TZ-2	0.42
TZ-3	0.2
TZ-4	0.53
TZ-7	0.22
TZ24-3	0.45
TZ24-5	3.7
TZ24-6	1.2
TZ24-11	1.2

【0106】表31から、本発明に係る化合物がアボA I発現亢進作用を有していることが分かる。

【0107】製剤例1 錠剤

化合物 (134OD25-32)	15 mg
デンブン	15 mg
乳糖	15 mg
結晶性セルロース	19 mg
ポリビニルアルコール	3 mg
蒸留水	30 ml
ステアリン酸カルシウム	3 mg

ステアリン酸カルシウム以外の成分を均一に混合し、破碎造粒して乾燥し、適当な大きさの顆粒剤とした。次にステアリン酸カルシウムを添加して圧縮成形して錠剤とした。

【0108】製剤例2 カプセル剤

化合物 (134OD25-40)	10 mg
------------------	-------

20※ステアリン酸マグネシウム 10 mg
乳糖 80 mg

を均一に混合して粉末または細粒状として散剤をつくる。それをカプセル容器に充填してカプセル剤とした。

【0109】製剤例3 顆粒剤

化合物 (124OD35-12)	30 g
乳糖	265 g
ステアリン酸マグネシウム	5 g

よく混合し、圧縮成型した後、粉碎、整粒し、篩別して適当な大きさの顆粒剤とした。

【0110】

【発明の効果】以上の試験例から明らかのように、本発明に係る化合物はアボA I発現亢進作用を示す。従って、本発明に係る化合物は血中脂質異常、動脈硬化性疾患または冠動脈疾患の予防および/または治療剤として非常に有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード(参考)
A 61 K	31/4155	A 61 K 31/4155	4 C 0 6 3
	31/4192	31/4192	4 C 0 6 9
	31/42	31/42	4 C 0 8 6
	31/421	31/421	
	31/422	31/422	
	31/4245	31/4245	
	31/425	31/425	
	31/426	31/426	
	31/427	31/427	
	31/433	31/433	

31/4436		31/4436	
31/4439		31/4439	
31/506		31/506	
31/5375		31/5375	
A 6 1 P	3/06	A 6 1 P	3/06
	9/10		9/10
	43/00		43/00
	1 0 1		1 0 1
	1 1 1		1 1 1
// C 0 7 D	207/32	C 0 7 D	207/32
	207/34		207/34
	207/50		207/50
	231/12		231/12
			C
			Z
231/14		231/14	
249/06	5 0 4	249/06	5 0 4
257/04		257/04	E
261/08		261/08	
263/32		263/32	
271/06		271/06	
271/10		271/10	
277/22		277/22	
277/24		277/24	
285/06		285/06	
285/08		285/08	
285/10		285/10	
285/135		307/36	
307/36		307/38	
307/38		307/42	
307/42		307/68	
307/68		333/06	
333/06		333/12	
333/12		333/16	
333/16		333/18	
333/18		401/04	
401/04		401/14	
401/14		403/04	
403/04		405/04	
405/04		405/14	
405/14		407/04	
407/04		409/04	
409/04		409/14	
409/14		413/04	
413/04		413/06	
413/06		413/14	
413/14		417/04	
417/04		417/10	
417/10		417/14	
417/14		285/12	E

(72)発明者 山守 照雄
大阪府大阪市福島区鶴洲5丁目12番4号
塩野義製薬株式会社内
(72)発明者 酒井 克則
大阪府大阪市福島区鶴洲5丁目12番4号
塩野義製薬株式会社内

F ターム(参考) 4C023 BA07
4C033 AD09 AD20
4C036 AD08 AD16 AD20 AD21 AD30
4C037 GA05 HA08 MA00
4C056 AA01 AB01 AB02 AC01 AC02
AC05 AD01 AE03 FA04 FA11
4C063 AA01 BB01 CC22 CC58 CC62
CC67 CC75 CC76 DD06 DD12
DD51 DD54 DD58 DD62 DD67
EE01
4C069 AC07 AC10 BA08 BB49 BC23
4C086 AA01 AA02 BA03 BA06 BC13
BC17 BC36 BC62 BC71 BC73
BC82 BC85 BC86 GA02 GA07
GA08 GA09 GA10 MA01 MA04
NA14 ZA45 ZC02 ZC33